



Title	アンサマイシン系天然物サイトトリエンinAの全合成研究
Author(s)	佐藤, 晋平
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13615号
Issue Date	2019-03-25
DOI	10.14943/doctoral.k13615
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/73837
Type	theses (doctoral)
File Information	Shimpei_Satoh.pdf



[Instructions for use](#)

博士学位論文

アンサマイシン系天然物サイトトリエニン A の全合成研究

北海道大学大学院生命科学院

生命医薬科学専攻 生命医薬科学コース

創薬有機化学研究室

佐藤 晋平

2019年3月

謝辞

本研究を行うに際し、終始御懇厚なる御指導、御鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 周東 智 教授に心より感謝致します。

本研究を進めるに際し、日々丁寧な御指導、御助言を賜りました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 福田 隼 准教授、北海道大学大学院薬学研究院 渡邊 瑞貴 講師に深く感謝致します。

本論文の審査をして頂き、有益なる御助言を賜りました北海道大学大学院薬学研究院 脇本 敏幸 教授に深く感謝致します。

日々活発な御討論をして頂きました一ノ瀬 亘 博士、末政 亮大 博士、宍戸 裕子 博士、石村 航平 博士をはじめとする北海道大学大学院薬学研究院 創薬有機化学研究室の皆様は深く感謝致します。

共に励まし合い、心の支えとなって下さった北海道大学大学院薬学研究院 創薬有機化学研究室の同期の皆様は深く感謝致します。

最後に、著者の学生生活を経済的、精神的に支えてくださった家族に心より感謝致します。

2019年3月 佐藤晋平

略語表

本論文中、以下の略語を使用した。

Ac	acetyl
Alloc	allyloxycarbonyl
aq.	aqueous
ATP	adenosine 5'-triphosphate
BARF	tetrakis[bis(3,5-trifluoromethyl)phenyl]borate
BIPHEP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-6,6'-dimethoxy-1,1'-biphenyl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BOPCl	bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride
Bu	butyl
cat.	catalyst
CM	cross metathesis
cod	1,5-cyclooctadiene
conc.	concentration
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCE	1,2-dichloroethane
DIBAL	diisobutylaluminium hydride
DMAP	(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	bis(diphenylphosphino)ferrocene
DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylpyridine
EDC	<i>N</i> -[3-(dimethylamino)propyl]- <i>N'</i> -ethylcarbodiimide
ED ₅₀	50% effective dose
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
equiv	equivalent
LiHMDS	lithium hexamethyldisilazane
LRMS	low-resolution mass spectrometry
HB(Pin)	4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HSP90	heat shock protein 90

<i>i</i> -	iso-
IC ₅₀	50% inhibitory concentration
Ipc	diisopinocampheyl
Me	methyl
MOM	methoxymethyl
MS	mass spectrometry
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazane
<i>n</i> -	normal-
n.d.	not detected
NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
Piv	pivaloyl
PMB	<i>para</i> -methoxybenzyl
PMP	<i>para</i> -methoxyphenyl
ppm	parts per million
PPTS	pyridinium <i>para</i> -toluenesulfonate
Pr	propyl
quant	quantitative yield
RCM	Ring-Closing Metathesis
rt	room temperature
sat.	saturated
<i>t</i> -	tertiary-
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TES	triethylsilyl
TsOH	<i>para</i> -toluenesulfonic acid
Tf	triflate
THF	tetrahydrofuran
TIPS	triisopropylsilyl
TMS	trimethylsilyl
Tr	trityl
XBP-1	X-box binding protein 1

目次

序論	1
本論	
第一章 10員環ラクトン 115 を鍵中間体とする合成法の開発	
第一節 逆合成解析	15
第二節 RCMによる三置換 (Z)-オレフィン`を含む 10員環ラクトン 115 の合成	16
第二章 鈴木-宮浦カップリングによるフラグメント連結	
第一節 合成経路の変更	18
第二節 鈴木-宮浦カップリング反応のモデル基質の合成と条件検討	19
第三節 ジエンを有するフラグメントの合成	21
第三章 モノエン-トリエン間での RCM を経る合成法の開発	
第一節 合成計画	24
第二節 モノエン-トリエン間での RCM を志向したフラグメントの合成経路の確立	25
第三節 ボロン酸誘導体のモデル基質の合成と鈴木-宮浦カップリングの検討	31
第四章 スルホン-アルキル化を経るカップリングを志向した左右フラグメントの合成と サイトトリエニン A (22) のマクロラクタム骨格の構築	
第一節 合成計画	34
第二節 左翼部ヨウ化アリル 202 の合成	35
第三節 右翼部ベンジルスルホン 72 の合成とフラグメントカップリング	38
第四節 サイトトリエニン A (22) マクロラクタム骨格の構築	39
第五章 サイトトリエニン A (22) の全合成に向けたフラグメント合成	
第一節 左右フラグメントの合成	42
第二節 今後の合成戦略	44
結語	45
実験の部	46
参考文献	68

序論

1. アンサマイシン系天然物

アンサマイシン系天然物は、芳香環の非隣接部位間に架橋構造 (アンサ鎖) を共通骨格として有するマクロラクタム系抗生物質の総称¹であり、これまでに放線菌の一種である *Streptomyces* 属より数多く見出されている。芳香環部はベンゼン環あるいはナフタレン環の二種、架橋鎖の炭素数はベンゼン環の場合 15 (C15) もしくは 17 (C17) であり、ナフタレン環の場合は 17 (C17) もしくは 23 (C23) である。その環員数においては 19、21、25、29 員環等の多環構造が知られている。それぞれの架橋炭素鎖数に代表される化合物にはベンゼン環ではゲルダナマイシン (1)、トリエノマイシン A (2)、ナフタレン環においてはリファマイシン B (3)、アクタマイシン (4) 等が挙げられる (Figure 0-1)。これらの化合物は *in vitro* あるいは *in vivo* おいて強力な抗菌活性や各種腫瘍細胞に対する細胞毒性を有していることが知られており、例えばゲルダナマイシン (1) は HSP90 のシャペロン機能を阻害することで細胞毒性を示し、近年その誘導体の臨床試験が進められている²。ナフタレン環を有するリファマイシン B (3) は、1950 年代後半にフランスの土壌中から分離した放線菌より単離された抗生物質であり、その誘導体が結核治療薬としてアンサマイシン系天然物の中では初めて上市されている³。

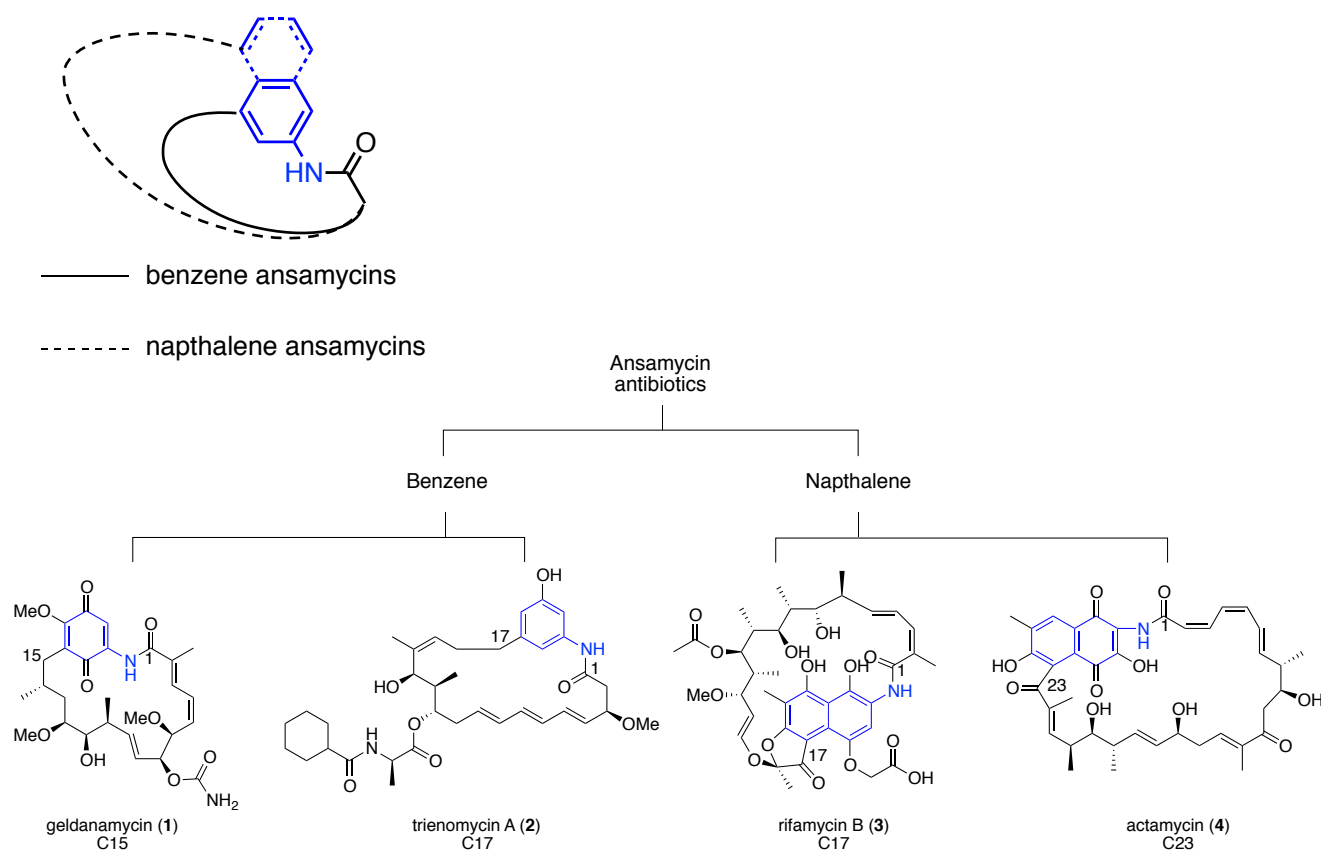


Figure 0-1. アンサマイシン系天然物の分類と代表的な化合物の構造.⁴

架橋炭素鎖数が17であり、21員環マクロラクタム構造を有するベンゼン-アンサマイシン系化合物は、1967年にマイコトリエンニン I (5)⁵が *Streptomyces rishiriensis* T-23 より単離されて以降 30 種以上もの類縁体が発見されている構造的多様性に富んだ化合物群である (Figure 0-2)。これらの化合物は連続する (E,E,E)-トリエン部共通構造を有することから、一般にトリエンアンサマイシン系化合物と称される。また、4つの不斉点のうち、C11-C13 位の3つが連続していることも共通する特徴であり、それぞれ芳香環上の置換基や側鎖であるアミノ酸エステル部位が異なる。これらの化合物は様々な生物活性を示すことが報告されており、マイコトリエンニン類は抗菌活性を、上述したトリエノマイシン類⁶は白血病細胞に対する細胞毒性、チアジノトリエノマイシン類は大腸がんや胃がん等に由来する各種腫瘍細胞に対して細胞毒性を示すことが知られている⁷。また、トリエリキシン類は転写因子 XBP-1 の活性化を阻害することが報告されている⁸。以上のことから、トリエンアンサマイシン系化合物は有望な創薬リードの一つとして位置づけられている。

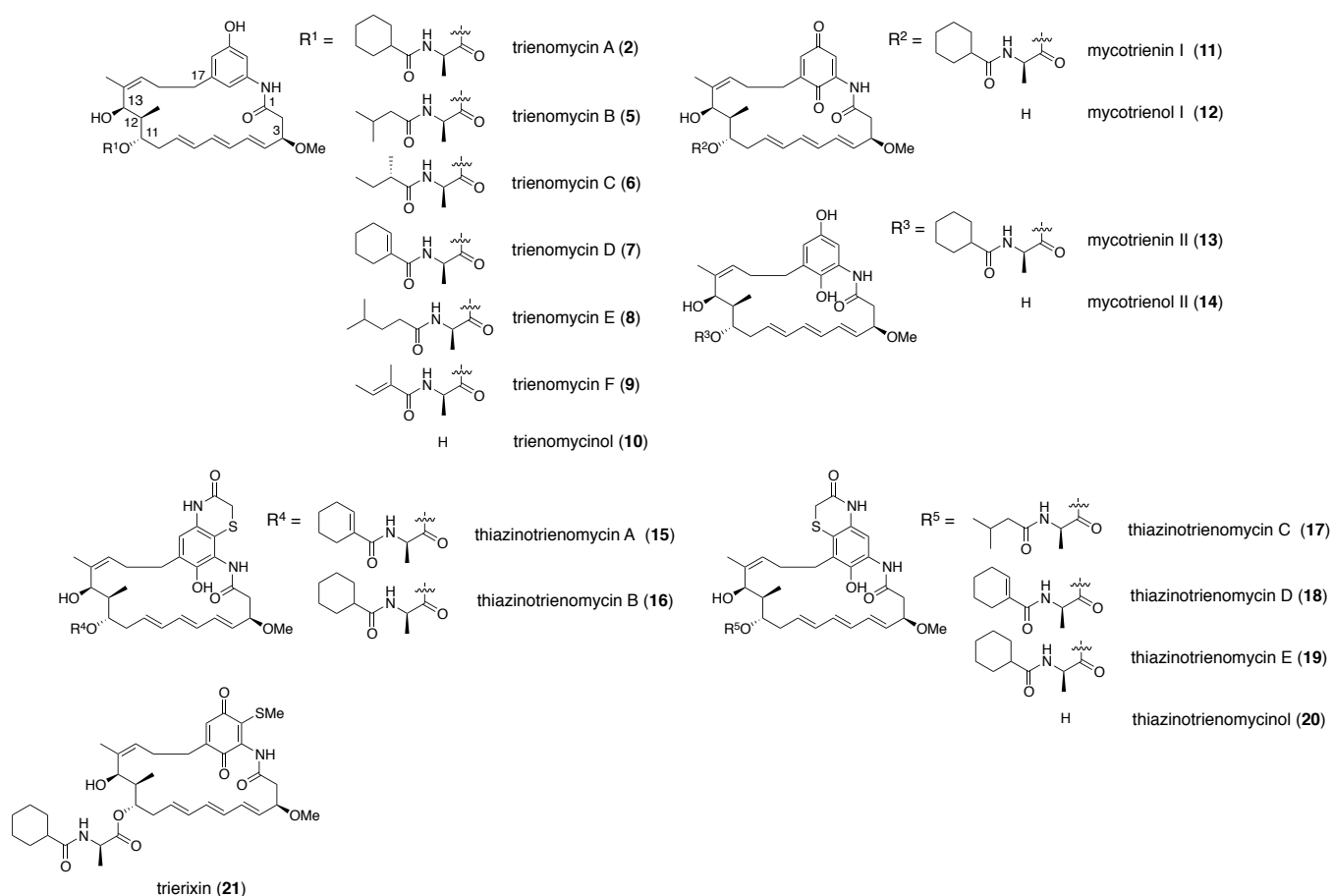


Figure 0-2. トリエンアンサマイシン系化合物の構造.

トリエンアンサマイシン系化合物のひとつ、サイトトリエンン類 (Figure 0-3) は、1997年に理化学研究所の長田らによって *Streptomyces* 属 RK95-74 株より単離・構造決定された⁹⁾。サイトトリエンン類は他のトリエンアンサマイシン系化合物と同様の基本骨格を有しているが、放線菌二次代謝産物では初めての、構造的に珍しいシクロプロパンアミノ酸を側鎖に有している。また生物活性の面では、特にサイトトリエンン A (**22**) はヒト前骨髄性白血病細胞 HL-60 をはじめとした各種培養白血病細胞において低濃度 (HL-60 : ED₅₀ = 7.7 nM) でアポトーシスに特徴的なクロマチン凝集や DNA の断片化を誘導する。一方、ヒト正常肺繊維芽細胞 WI-38 においては、100 倍の濃度においてもアポトーシス誘導作用を示さないことが報告されており、白血病細胞選択的にアポトーシスを誘導する優れた抗がん剤のリード化合物として有望視されている。尚、本化合物の標的分子については未だ明らかとされておらず、その解明が望まれている。

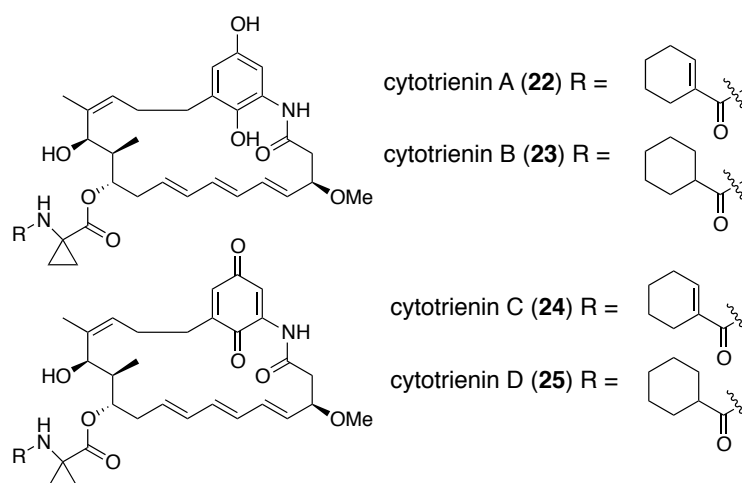


Figure 0-3. サイトトリエンン類の構造.

筆者は、白血病細胞に対して強力なアポトーシス誘導作用を示すサイトトリエンン A (**22**) に興味を抱き、本化合物の創薬研究への展開を視野に入れ合成研究を行った。本研究について述べる前に、これまでに報告されているトリエンアンサマイシン系化合物の合成研究について以下に示す。

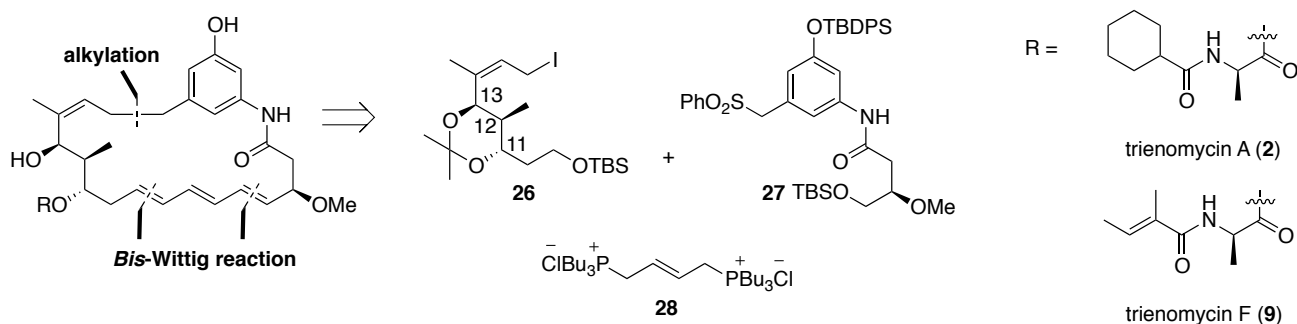
2. トリエンアンサマイシン系化合物の合成研究

トリエンアンサマイシン系化合物はその特徴的な構造と興味深い生物活性から全合成研究の対象として注目されてきており、いくつかの化合物について全合成研究が行われている。これら化合物の合成における重要工程としては、(1) C11-C13 位の 3 連続不斉点の構築、(2) 連続する (*E,E,E*)-トリエン部の構築、(3) マクロラクタム環形成の三点が挙げられる。これまでの全合成研究において、サイトトリエニン類の類縁化合物の全合成が 6 例¹⁰、サイトトリエニン A においては Panek および Krische らによって骨格合成が報告¹¹されており、2008 年には林らによって初の全合成が達成されている¹²。上記三点の重要工程について着目し、これまでの代表的な合成研究を以下に概説する。

2-1. Smith らによるトリエノマイシン A (2) および F (9) の全合成^{10a}

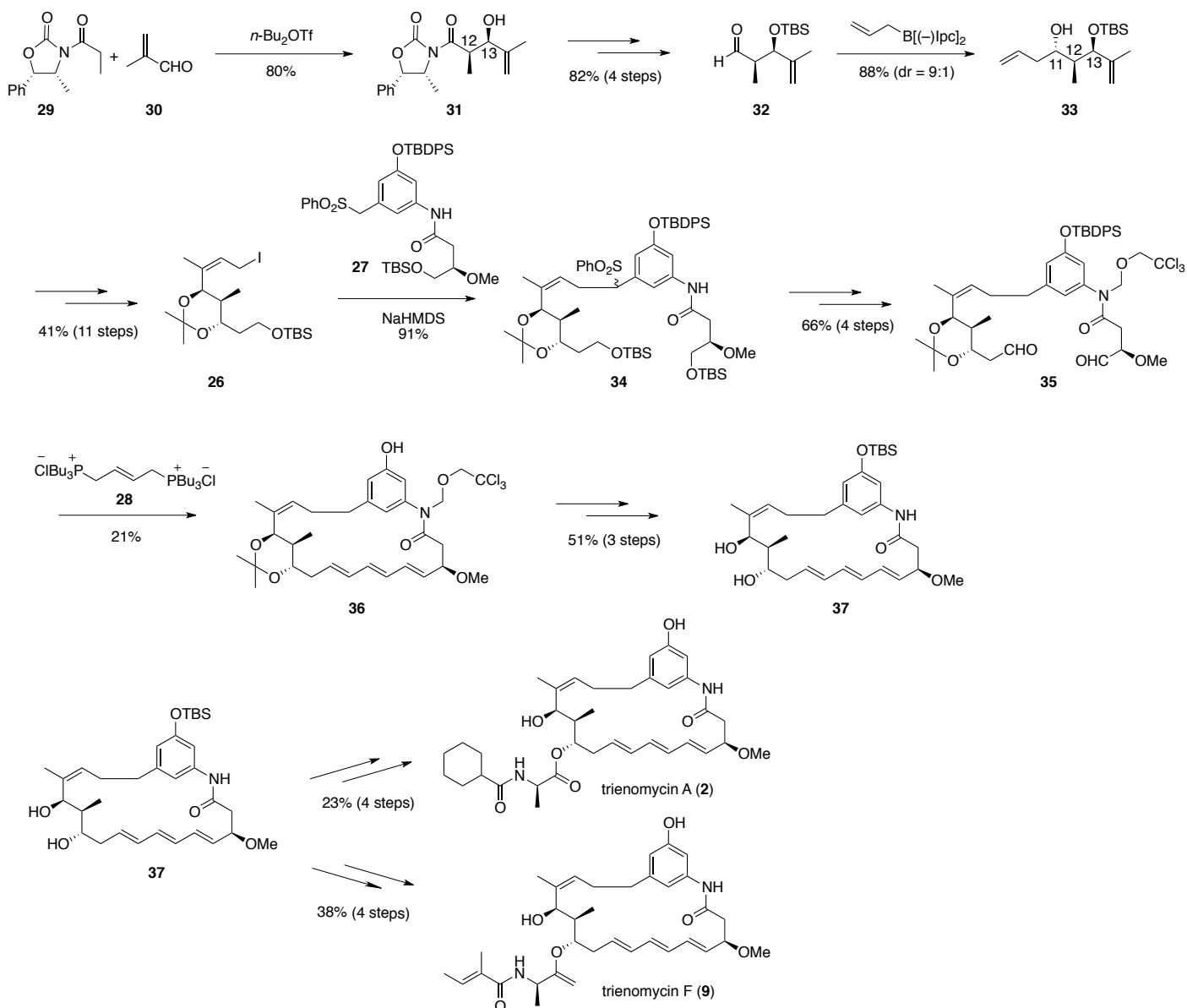
1995 年、Smith らはトリエノマイシン A (2) および F (9) の初の全合成を達成した (Scheme 0-1)。その合成戦略は左右フラグメントであるヨウ化アリル 26 とベンジルスルホン 27 とのアルキル化によるフラグメントカップリングの後、マクロ環およびトリエン部位はホスホニウム塩 28 を用いた *Bis*-Wittig 反応によりマクロ環およびトリエン部位を一挙に構築するものである。

Scheme 0-1



C11-C13 位の 3 連続不斉点は、Evans アルドール反応¹³と Brown の不斉アリルボレーション¹⁴によって構築し、17 工程でヨウ化アリル 26 を得た (Scheme 0-2)。その後、別途 7 工程で合成したベンジルスルホン 27 との S_N2 反応によりフラグメントを連結させ、4 工程で環化前駆体であるジアルデヒド 35 へと変換した後、*Bis*-Wittig 反応により目的のコア骨格 36 の構築に成功している。その後共通中間体 37 へと導き、それぞれ 4 工程でトリエノマイシン A (2) および F (9) へと導き全合成を達成している。最長直線工程 30 工程での全合成である。

Scheme 0-2

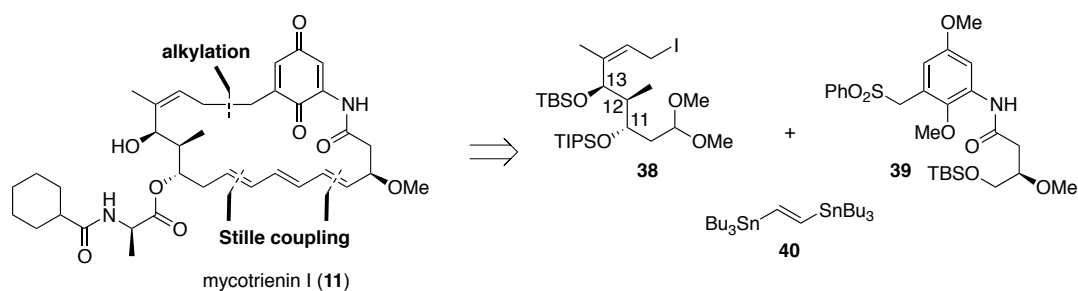


Smith らによって報告されたトリエノマイシン A (2) および F (9) の全合成はトリエンアンサマイシン系化合物の初の全合成例であり、特にヨウ化アリルとベンジルスルホンを用いたフラグメントカップリングはその後のトリエンアンサマイシン系化合物の合成研究にも活用されている。

2-2. Panek らによるマイコトリエン I (11) の全合成^{10b}

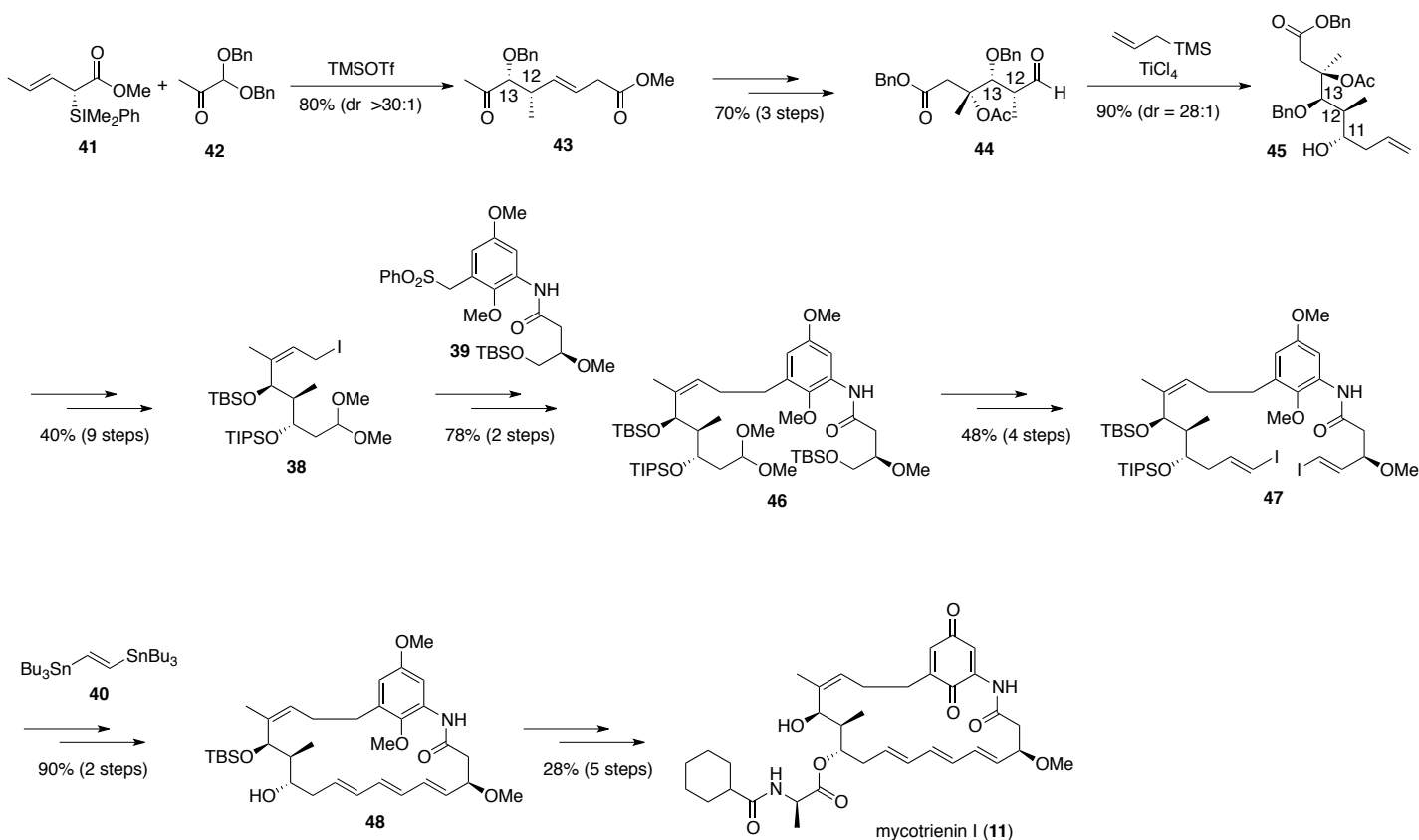
Panek らはマイコトリエン I (11) の全合成を 1997 年に報告している (Scheme 0-3)。その合成戦略は Smith らと同様のヨウ化アリル 38 とベンジルスルホン 39 とのフラグメントカップリングを採用している。トリエン部およびマクロラクタム環は Stille カップリングによって構築を試みている。

Scheme 0-3



C12-C13 位の不斉点は、独自に開発したキラルな (*E*)-クロチルシラン試薬 **41**¹⁵ とケト-ジベンジルアセタール **42** から効率的に構築を達成した (Scheme 0-4)。さらに、アルデヒド **44** へと誘導し、ルイス酸に TiCl₄ を用いるキレーション制御下での立体選択的な細見-櫻井反応によって、3 連続不斉点を含む **45** へと導いた。その後 9 工程でヨウ化アリル **38** へと導き、別途合成したベンジルスルホン **39** との S_N2 反応によりフラグメントを連結させ、4 工程で環化前駆体である **47** へと変換した。そして鍵反応であるトリエン部構築と環化は Stille カップリングによって達成し、TIPS 基を選択的に除去することで目的の **48** へと誘導している。最後にアミノ酸側鎖の導入と脱保護を経て、最長直線工程 29 工程でのマイコトリエン I (**11**) の全合成を達成した。

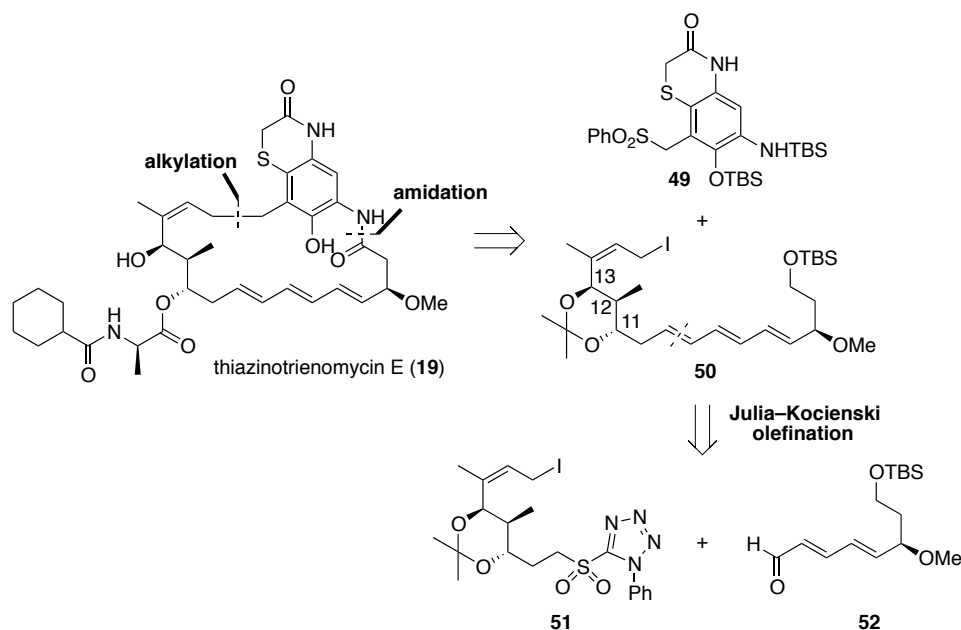
Scheme 0-4



2-3. Smith らによるチアジノトリエノマイシン E (19) の全合成^{10c}

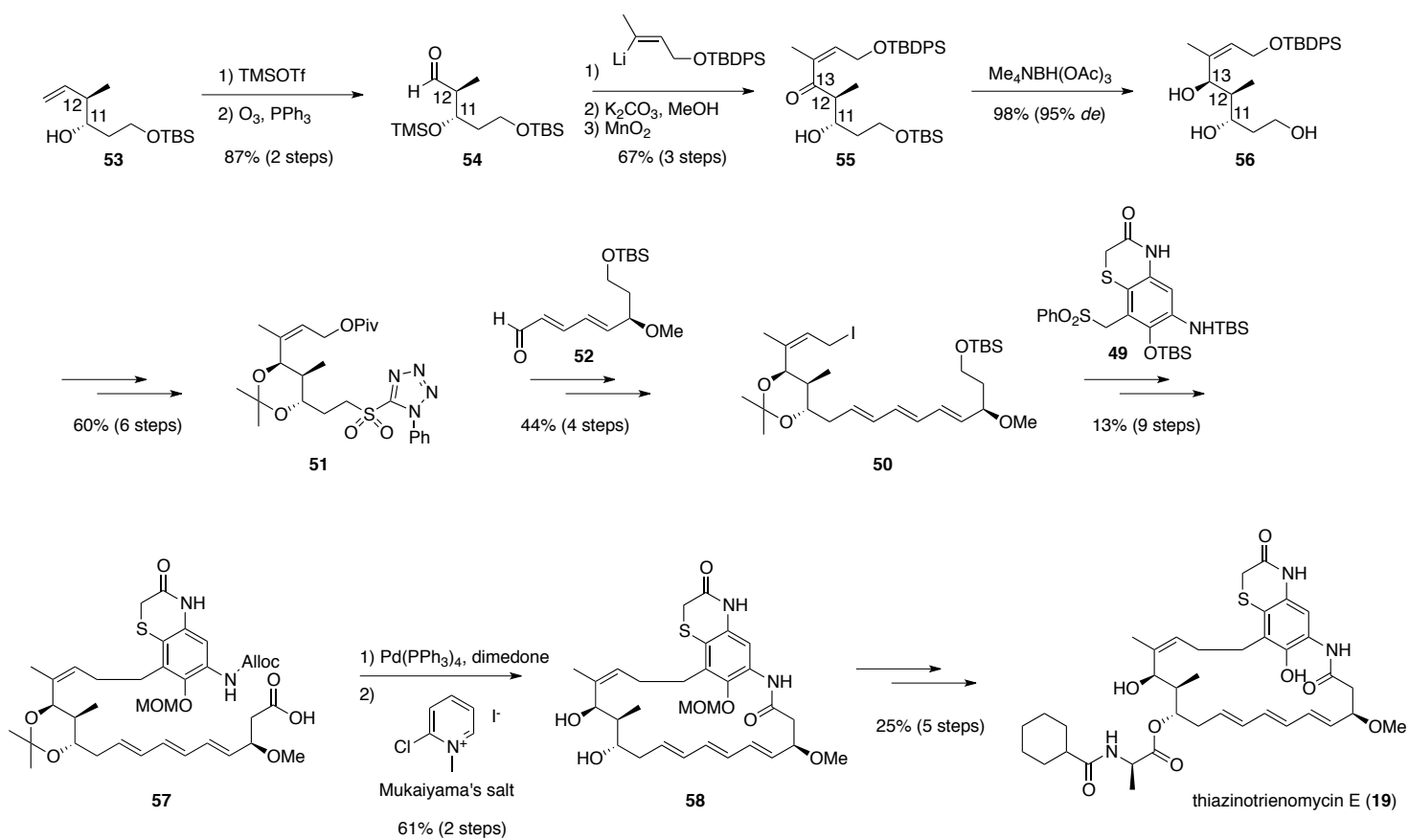
Smith らの研究グループは、トリエノマイシン類の全合成に続き 2000 年にチアジノトリエノマイシン E (19) の初の全合成を達成した。本合成は、これまでのトリエン部構築の方法とは異なる戦略で骨格構築を果たしている。すなわち、フラグメント連結前にあらかじめトリエン部を構築し、その後にトリエン部を含むヨウ化アリルユニット 50 とベンジルスルホン 49 をアルキル化によって連結した後、マクロラクタム環を形成する点が特徴的である (Scheme 0-5)。

Scheme 0-5



ホモアリルアルコール 53 から 2 工程でアルデヒド 54 へと誘導し、有機リチウム試薬を付加させ 3 置換 (Z)-オレフィンを含むアリルアルコールへと導いた (Scheme 0-6)。ジアステレオマー混合物として得られた生成物の第二級水酸基のみを選択的に酸化して β -ヒドロキシケトン 55 とし、アンチ選択的に 1,3-ジオールへと還元¹⁶することで 3 連続不斉点を構築した。続いて 6 工程を経て PT スルホン 51 へと誘導し、ジェナール 52 との Julia-Kocienski オレフィン化反応によって (E)-選択的にトリエンを構築後、ヨウ化アリル 50 へと変換した。別途合成したベンジルスルホン 49 とアルキル化によって連結した後、数工程を経て環化前駆体 57 とした。Alloc 基の除去後、向山試薬を用いてマクロラクタム環を中程度の収率で構築することに成功している。本反応により、トリエノマイシン類の骨格合成で用いた *Bis*-Wittig 反応よりも良好な収率で骨格構築に成功している。最後に側鎖の導入と脱保護を経て、最長直線工程 35 工程でのチアジノトリエノマイシン E (19) の全合成を達成した。

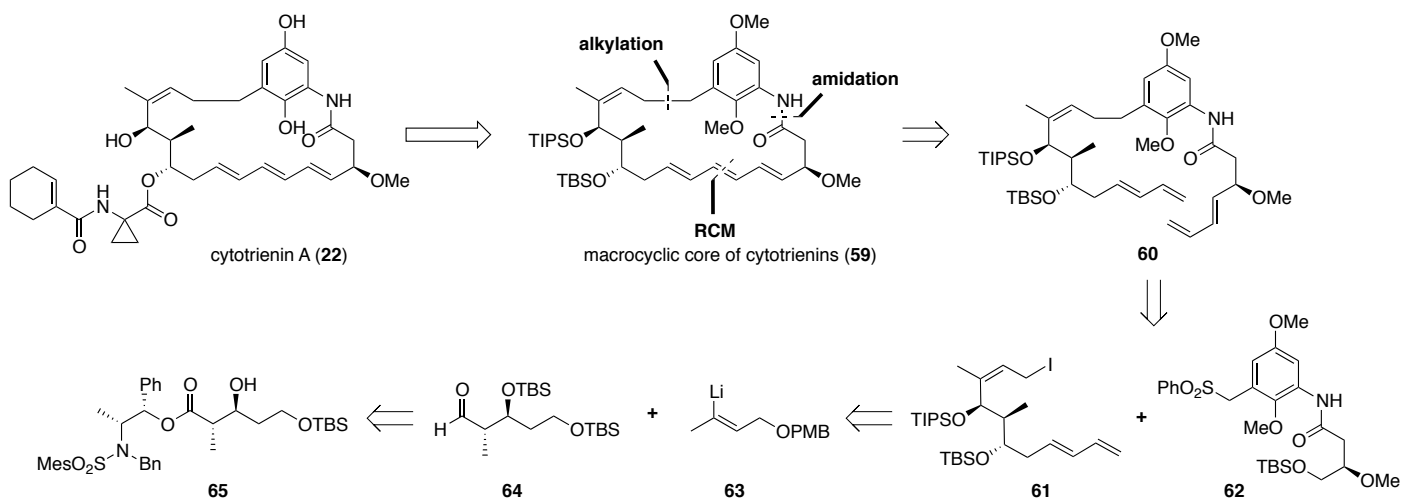
Scheme 0-6



2-4. Panek らによるサイトトリエン類の合成研究^{11a}

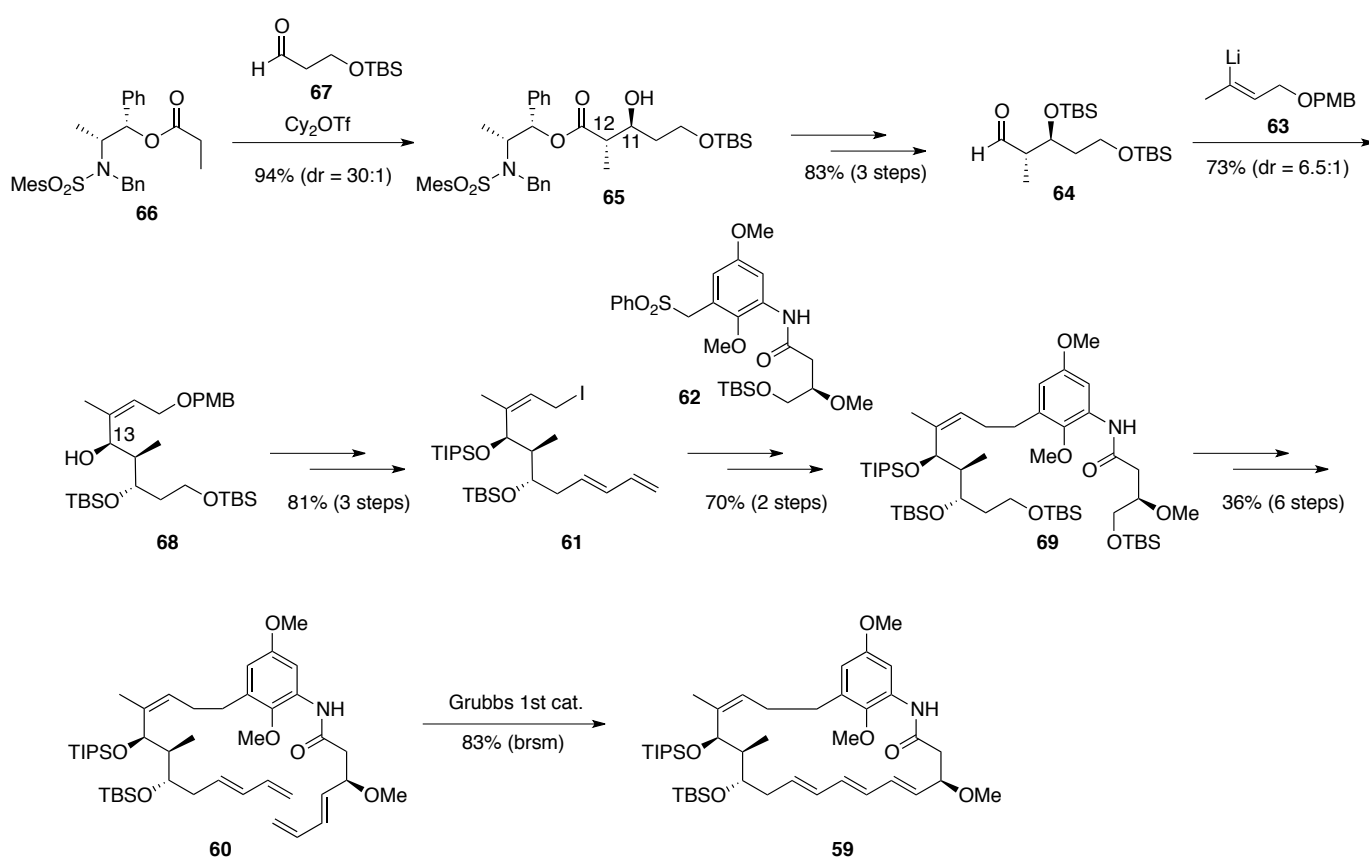
2004年のPanekらのサイトトリエン類の骨格合成の報告では、アンサマイシン系天然物の合成におけるマクロラクタム骨格形成で、初めて閉環メタセシス (Ring-Closing Metathesis, RCM) を採用している点の特徴である (Scheme 0-7)。

Scheme 0-7



3連続不斉点の構築は正宗アルドール反応¹⁷とビニルリチウム試薬の立体選択的な付加により達成し、その後数工程を経て鍵中間体であるジエン部を有するヨウ化アリル **61** へと誘導している (Scheme 0-8)。続いて、ベンジルスルホン **62** とのフラグメントカップリングにより左右フラグメントを連結させたのち、もう一方のジエン部を構築することで環化前駆体 **60** とした。合成上の課題となる RCM によるマクロ環骨格構築では、電子豊富な内部オレフィンも反応に関与することが予想され、実際に第二世代 Grubbs 触媒を反応に用いた場合では目的のトリエンはほとんど得られずジエン体が主生成物となった。反応性がより低い第一世代 Grubbs 触媒を用いた場合では副反応が抑えられ、高収率で骨格合成に成功している。

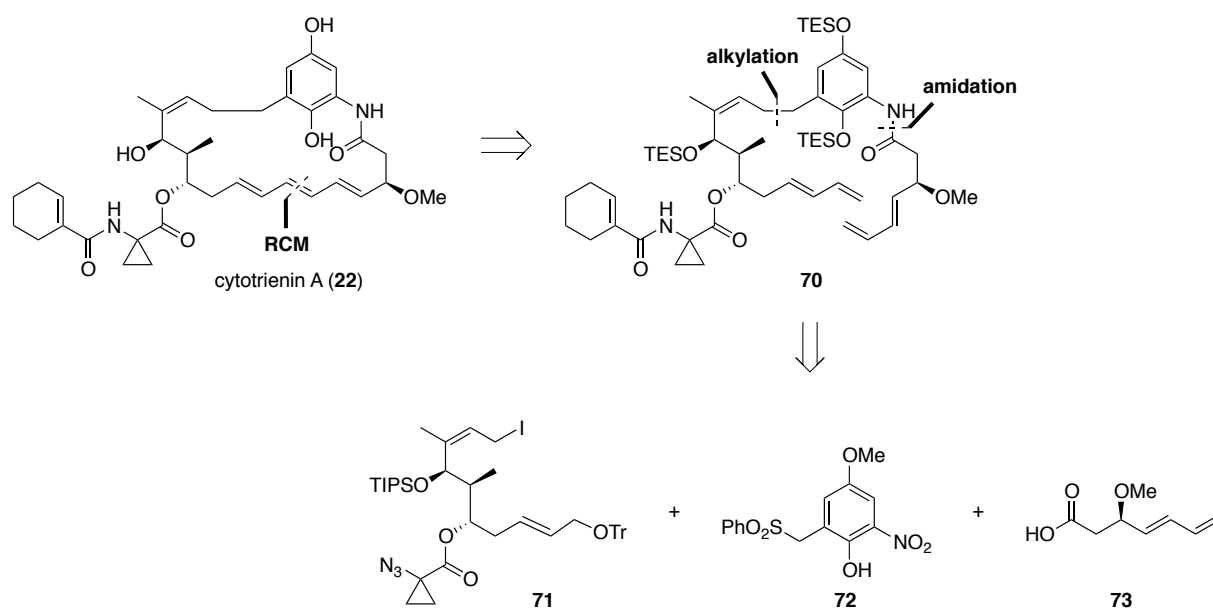
Scheme 0-8



5) 林らによるサイトトリエン A (22) の全合成¹²

林らは、これまでのトリエンアンサマイシン系化合物の全合成報告とは異なり、合成中盤に側鎖を導入し、合成終盤に Panek らの方法^{11a}に倣って、ジエン間での閉環メタセシス (Ring-Closing Metathesis, RCM) によってトリエン部位を構築する逆合成計画を立てた (Scheme 0-9)。ヨウ化アリルユニットとベンジルスルホンとのフラグメントカップリングは、Smith らの方法を踏襲している。

Scheme 0-9

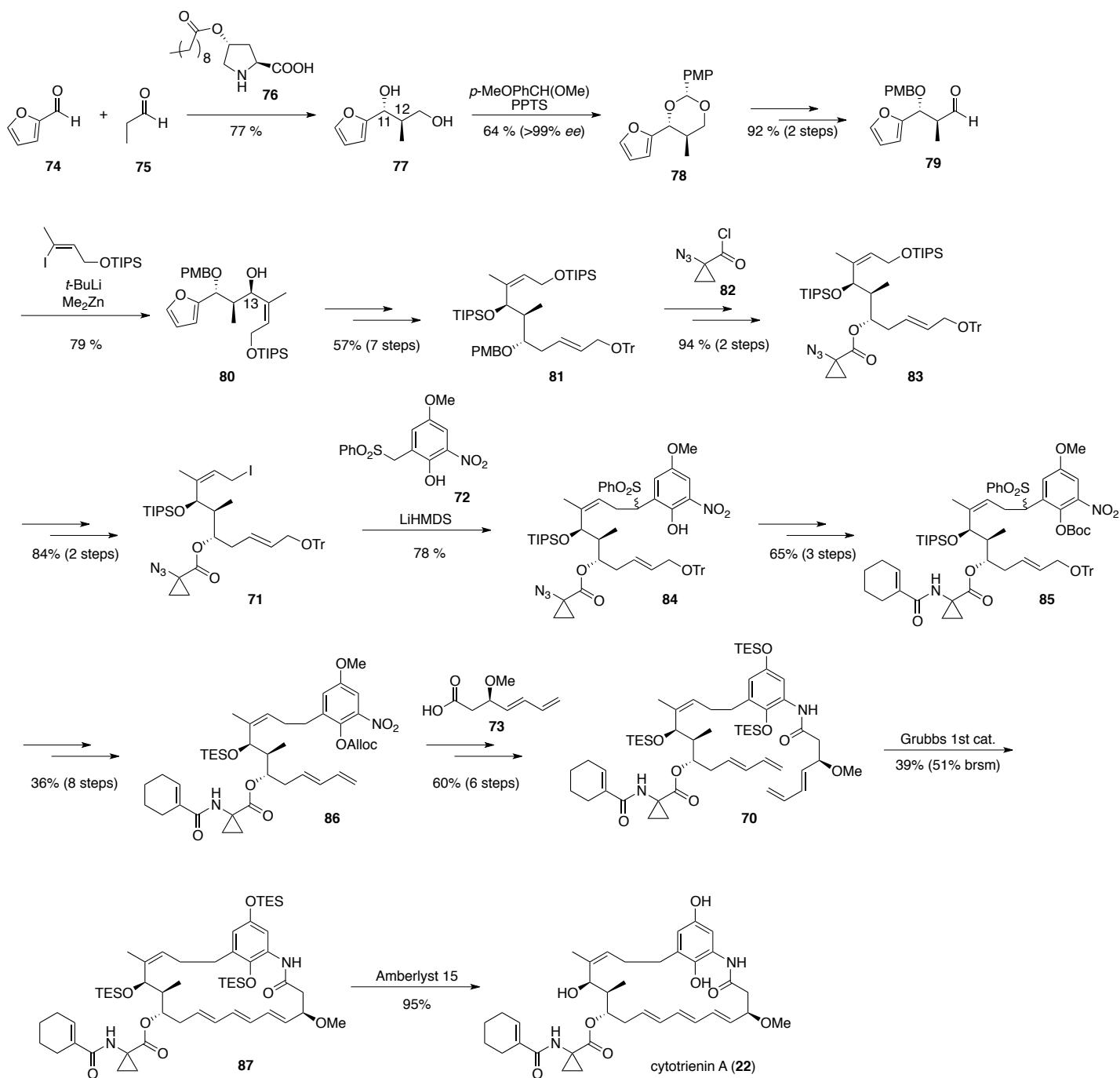


本合成経路における特筆すべき点として、C11-C13 位の 3 連続不斉点のうち二つを、構築を林らが独自に開発した不斉触媒 **76**¹⁸を用いたアルドール反応によって構築していることが挙げられる (Scheme 0-10)。フルフラール (**74**) とプロパナール (**75**) のアルドール反応を本触媒存在下で行い、その後 1,3-ジオールをアセタール保護し、**78**とした。**78**は結晶性であり、再結晶により光学的に純粋な目的物を効率的に精製することが出来るため、大量合成への適用も容易である。また、本反応は有機溶媒を一切使用することなく進行するため、環境調和型の有用な方法である。その後 2 工程でアルデヒド **79**へと誘導し、ビニルリチウムの亜鉛錯体を付加させることで完璧な立体選択性で C13 位の不斉点構築を達成している。側鎖の導入はシクロプロパンカルボン酸のカルボニル α 位が第四級炭素であり、その嵩高さ故にカルボン酸の求電子性が低下していることから、立体的に小さなアジド基を有する酸塩化物 **82**を用いてエステル化することにより収率よく反応が進行することを見出している。

化合物 **83**を 2 工程でヨウ化アリル **71**へと導き、別途 3 工程で合成したベンジルスルホン **72**とのアルキル化によって連結した後、11 工程の変換を経て **86**へと誘導した。ニトロ基を還元後、12 工程で合成したカルボン酸 **73**との縮合、さらに数工程の変換を経て環化前駆体 **70**へと誘導している。この時点で全ての保護基を TES 基とし、環化後穏和な条件下脱保護出来るようにしている。ジエン間での RCM は、

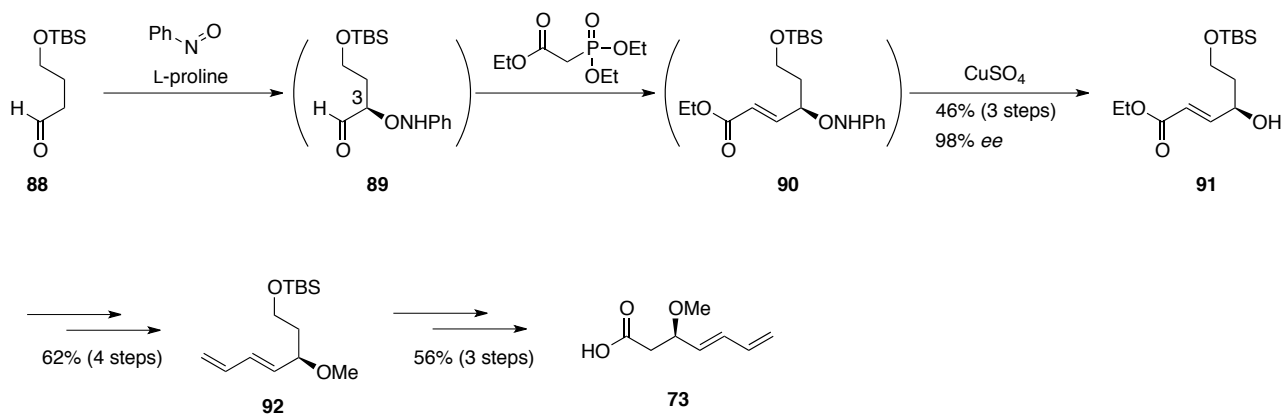
Panek らと同様に第一世代 Grubbs 触媒を用いることで中程度の収率で目的の環化体 **87** を得ることに成功している。最後に強酸性イオン交換樹脂 Amberlyst 15 を用いて全ての TES 基を除去し、サイトトリエン A (**22**) の全合成を最長直線工程 35 工程で達成した。

Scheme 0-10



また、ジエンを含むカルボン酸 **73** は以下のように合成している (Scheme 0-11)。1,4-ブタンジオールから 2 工程で誘導される既知アルデヒド **1988** を、プロリンを触媒とする不斉ニトロソアルドール反応²⁰に付すことで C3 位の不斉点を構築しつつ α -アミノオキシ化し **89** へと誘導した。続いて炭素鎖を伸長してエステル **90** としたのち、CuSO₄ を作用させることで **91** を得た。エステル部の官能基変換とジエン部の構築により **92** とし、最後に 3 工程の変換を経てカルボン酸 **73** を 12 工程で合成した。

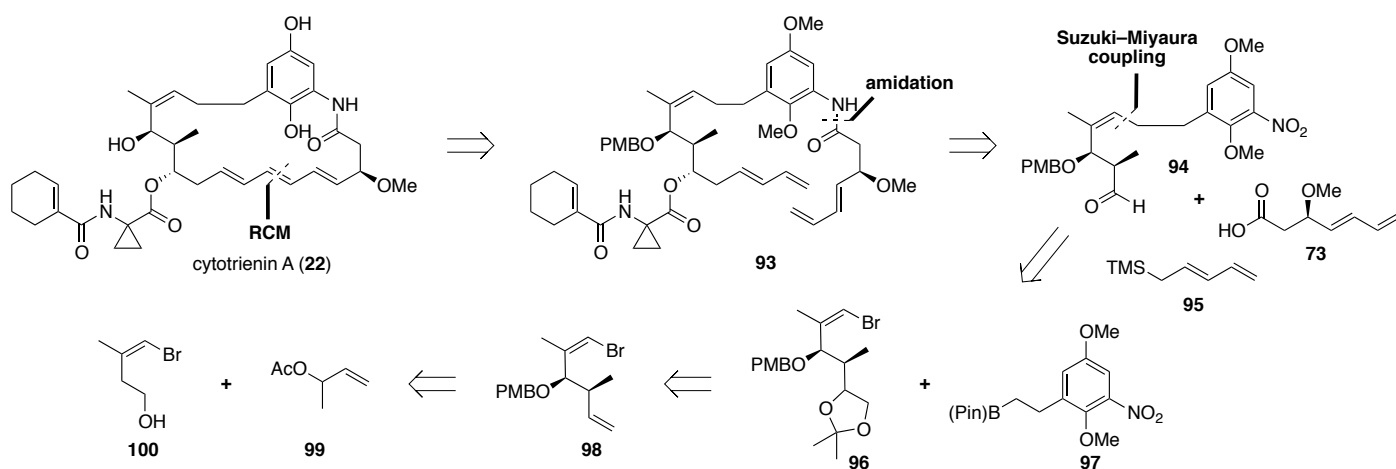
Scheme 0-11



6) Krische らによるサイトトリエン A の骨格合成^{11b}

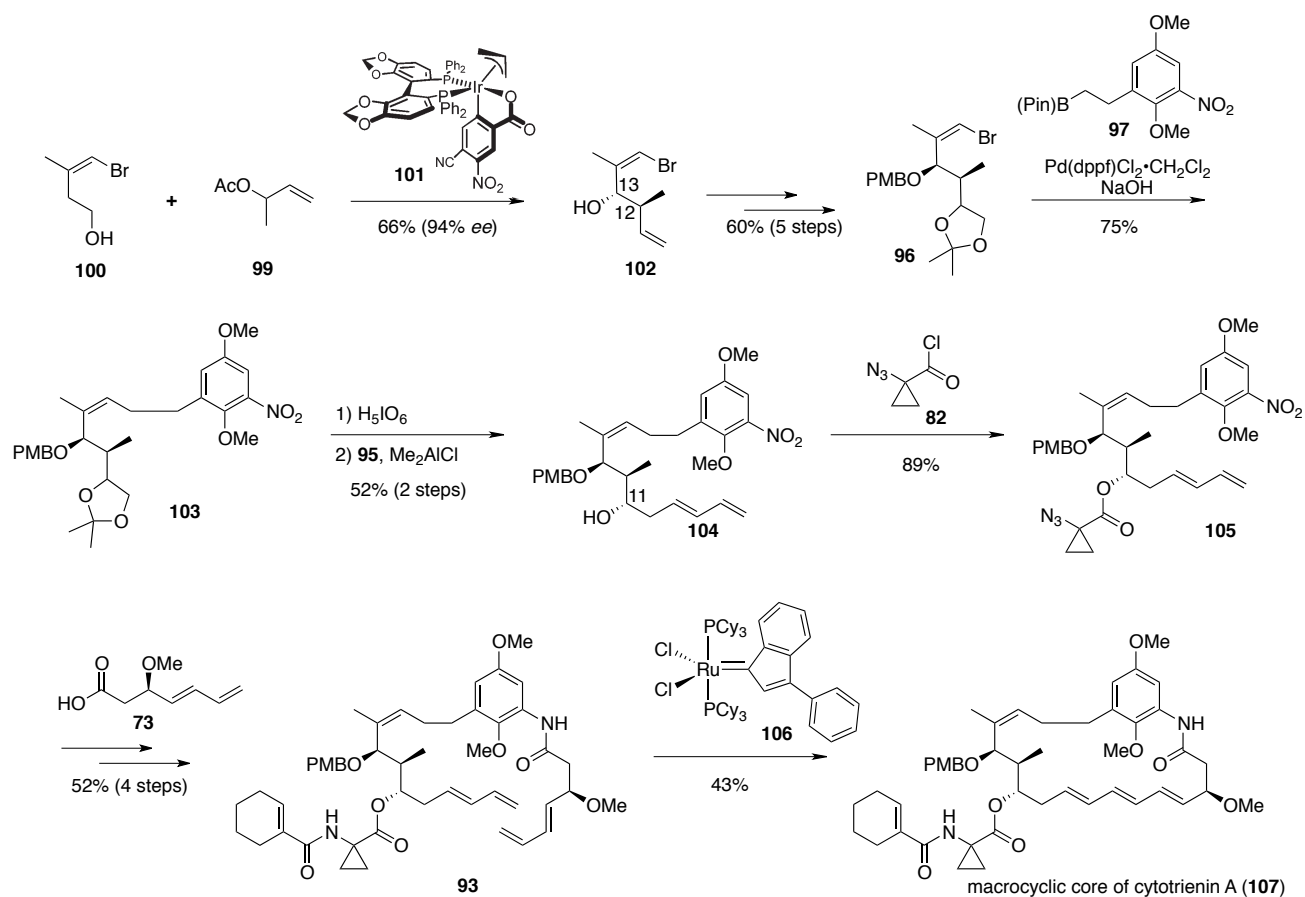
林らの全合成に続き、Krische らは 2011 年にサイトトリエン A の骨格合成を報告している。マクロラクタム骨格構築戦略は、Panek および林らと同様にジエン間での RCM を採用している (Scheme 0-12)。合成中盤における左右フラグメントカップリングは、これまでの合成研究と異なり、臭化ビニル **96** とポロン酸エステル **97** との鈴木-宮浦カップリングを採用している点が大きな特徴である。

Scheme 0-12



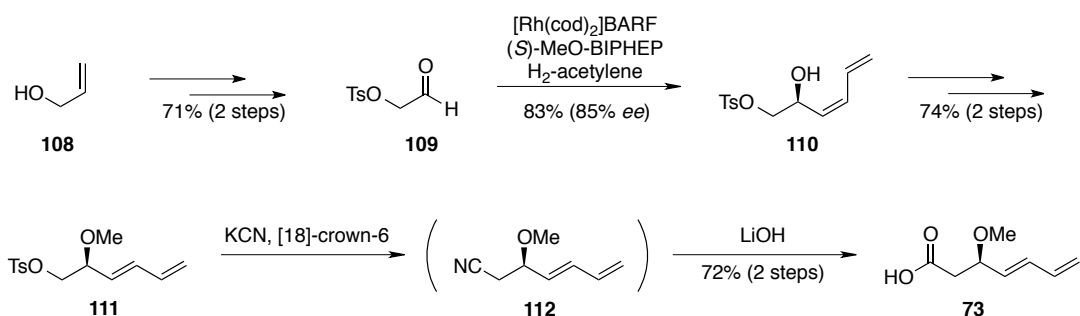
C12-13 位の不斉点は、独自に開発したイリジウム触媒を用いた不斉アリル化反応²¹により効率的に構築している。続いて 5 工程の変換により得た **96** とボロン酸エステル **97** との鈴木-宮浦カップリングによりフラグメントを連結したのち、アセタール部を酸化的に開裂させ、生じたアルデヒドに対する Me_2AlCl を用いたキレーション制御下での立体選択的な細見-櫻井反応²²によってジエン部を導入し、C11 位の不斉点を構築している。その後は林らと同様に段階的に側鎖部分を導入-伸長させた後、ジエンを含むカルボン酸 **73** と縮合することで環化前駆体 **93** へと誘導した。RCM によるマクロラクタム環構築は、第一世代 Grubbs 触媒のインデニリデンアナログ²³ **106** を用いることで達成している (Scheme 0-13)。最後は全ての保護基を除去することで全合成の達成であったが、最終工程で除去が困難であったため骨格構築のみに留まっている。しかし、C11 位水酸基の立体化学の構築とジエン部の導入を一挙に可能にし、かつ保護基のかけかえを最小限に留めた本経路により、最長直線工程 15 工程で骨格構築に成功しているため極めて効率的な合成戦略であったと言える。

Scheme 0-13



また Krische らはジエンを含むカルボン酸 **73** の改良合成にも成功している (Scheme 0-14)。アリルアルコール (**108**) を出発物質として 2 工程で誘導したアルデヒドに対して、ロジウム触媒を用いた不斉ジエニル化反応²⁴により望みの不斉点の形成を果たしている。その後はニトリル **111** へと導き、さらに加水分解することで、7 工程でカルボン酸 **73** を効率的に合成可能な経路を確立した。

Scheme 0-14



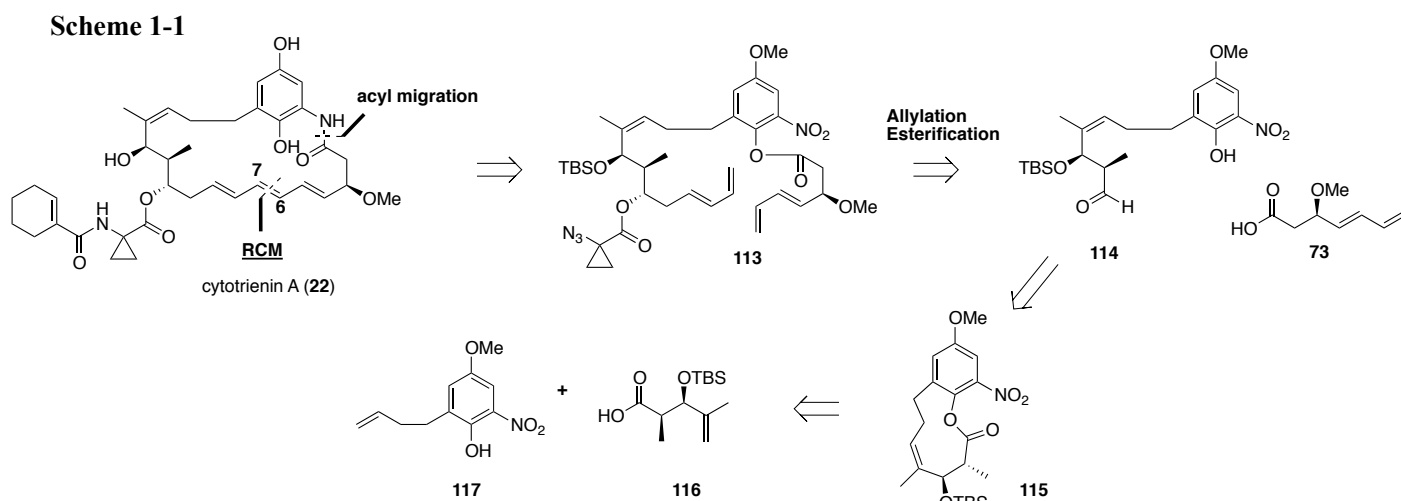
以上述べてきたように、これまでの報告例では、Krische らの合成研究を除いて、Smith らが最初に用いたヨウ化アリルとベンジルスルホンとのアルキル化によるフラグメントカップリングを共通の戦略としている。一方で、C11-C13 位の 3 連続不斉点の構築法やトリエン部の構築、およびマクロラクタム環形成は各研究グループで独自の方法を採用している点の特徴である。そこで筆者は、サイトトリエン A (**22**) の創薬化学研究への展開を見据え、各種誘導體合成が容易に可能な、合成効率に優れる収束的ルートを確認すべく合成を開始した。

本論

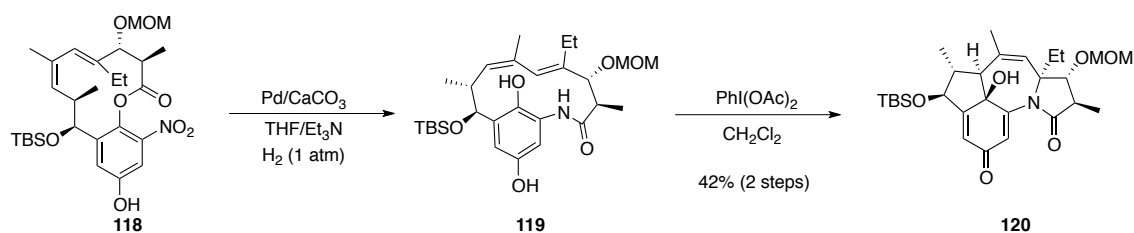
第一章 10員環ラクトン **115** を鍵中間体とする合成法の開発

第一節 逆合成解析

序論で述べたように、本研究ではまずサイトトリエンin A (**22**) の創薬化学研究への展開を見据え、量的供給と多様な誘導体合成が可能な、柔軟かつ効率的な合成法の確立を目指すこととした。Scheme 1-1に逆合成解析を示す。マクロラクタム骨格は、**113**のジエン間でのRCMに続く分子内アシル転移反応*による環拡大を鍵工程として構築することとした。すなわち、エステル基質**113**でのRCMによってマクロラクトンの構築後、ニトロ基を還元し、生じたアミノ基にアシル基を転移させマクロラクタムへと環拡大することで、一方のフェノール性水酸基の保護が必要ないために、極めて短工程で目的の骨格を構築することができる考えた。環化前駆体**113**はアルデヒド**114**の立体選択的なジエニル化とカルボン酸**73**との縮合によって合成する。アルデヒド**114**は、中間体であるカルボン酸**116**と芳香環ユニット**117**を縮合して一旦エステルへと変換し、そのRCMによって生成するラクトン**115**のエステル結合を還元的に再開環することによって、合成できると考えた。



* ニトロ基の還元に伴うアシル転移を天然物合成に適用した例として、2005年に Porco らによってテトラペタロンの骨格合成での応用例²⁵が報告されている。12員環ラクトン **118** のニトロ基を THF、トリエチルアミン溶媒中の接触還元により還元し、それに伴うアシル転移によって望みのラクタム **119** の構築に成功している。

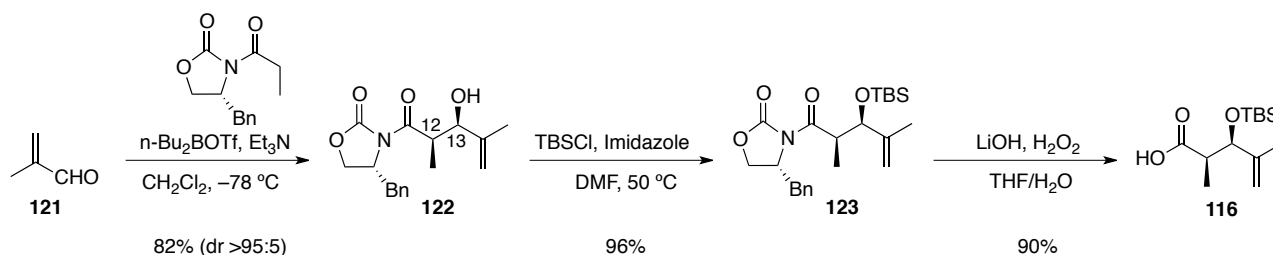


第二節 RCM による三置換 (Z)-オレフィンを含む 10 員環ラクトン **115** の合成

1. 中間体 **116** の合成と環化前駆体 **127** の合成

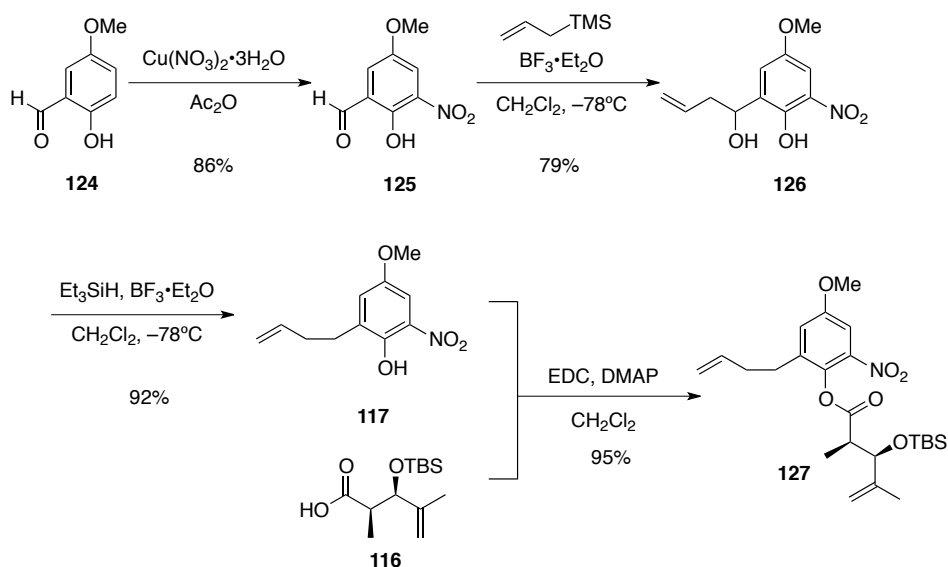
まず、三置換 (Z)-オレフィンを含む 10 員環ラクトン **115** の前駆体である中間体カルボン酸 **116** の合成を試みた (Scheme 1-2)。Smith らの方法^{10a}によりメタクロレイン (**121**) の Evans アルドール反応によって C12-C13 の不斉点を構築後、水酸基を TBS 基で保護し、加水分解によってオキサゾリジノン除去することで **116** を得た。

Scheme 1-2



環化前駆体 **117** の合成を Scheme 1-3 に示す。ベンズアルデヒド **124** を出発物質として、文献の方法²⁵ でニトロ化した後、アルデヒドに対して細見-櫻井反応によりアリル化し **126** を得た。続いて、ベンジル位水酸基を Et₃SiH によって還元的に除去することで目的の中間体 **117** を得た。最後に **126** と先に合成した **116** とを縮合し、高収率で環化前駆体 **127** を得た。

Scheme 1-3



2. RCM による **115** の合成

得られた環化前駆体 **127** を用いて RCM の検討を行った (Scheme 1-4, Table 1-1)。まず、トルエン溶媒中、第二世代 Grubbs 触媒を用いて高希釈条件下反応を行った (entry 1)。しかし、望みの環化体 **115** は全く得られず、原料の末端オレフィン同士が反応した二量体 **128** が生成するのみであった。一般に中員環形成はエントロピ的に不利であるため、困難とされている。また、本基質においては反応点の一つが二置換オレフィンであるため反応性が低く、より反応性の高い末端オレフィン同士での分子間反応が優先的に進行するものと思われた。加えて、RCM による三置換 (*Z*)-オレフィンを含む 10 員環の構築例はほとんど報告されていない²⁶ ことから、その難易度は高い。続いて、反応温度を向上させ、entry 1 よりもさらに高希釈条件下で再度環化を試みたが (entry 2)、同じく二量体 **128** が生成するのみであった。その後触媒添加量を増やし、加熱還流下反応を行ったが改善は見られなかった (entry 3)。さらに、第一世代 Hoveyda-Grubbs 触媒または第二世代 Hoveyda-Grubbs 触媒を用いて同様の検討を行ったが、環化体 **115** は得られなかった (entries 4-6)。反応溶媒の検討やアリル位水酸基の保護基を種々変更した基質でもさらなる検討を行ったが、環化体は全く得られなかったため、本経路での合成は困難と判断した。

Scheme 1-4

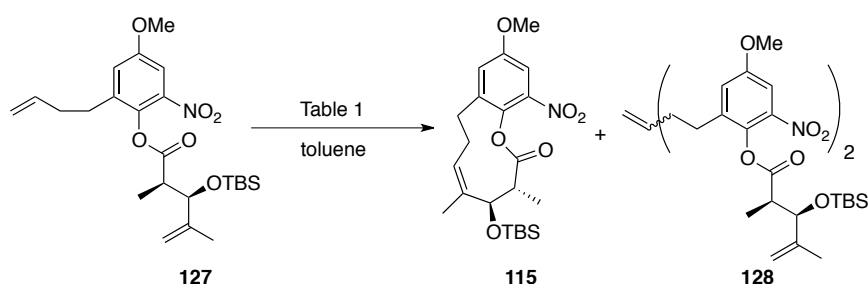


Table 1-1

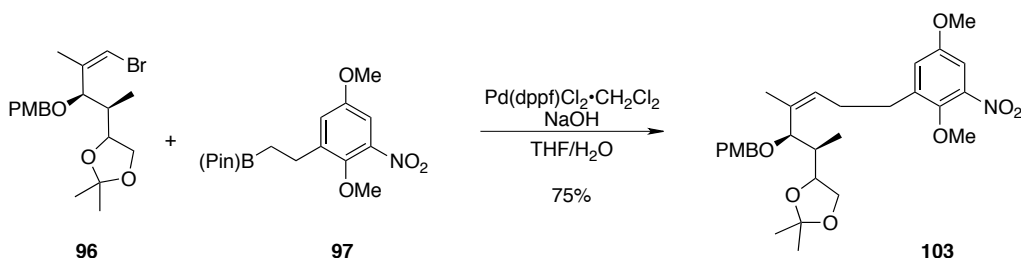
entry	catalyst	cat. loading [mol %]	conc. [mM]	temp [°C]	127 [%]	115 [%]	128 [%]
1	Grubbs II	10	10	rt	40	n.d.	16
2	Grubbs II	10	1	50	35	n.d.	30
3	Grubbs II	20	1	reflux	31	n.d.	34
4	Hoveyda-Grubbs I	10	10	rt	67	n.d.	n.d.
5	Hoveyda-Grubbs II	10	10	rt	38	n.d.	16
6	Hoveyda-Grubbs II	10	10	50	33	n.d.	32

第二章 鈴木-宮浦カップリングによるフラグメント連結

第一節 合成経路の変更

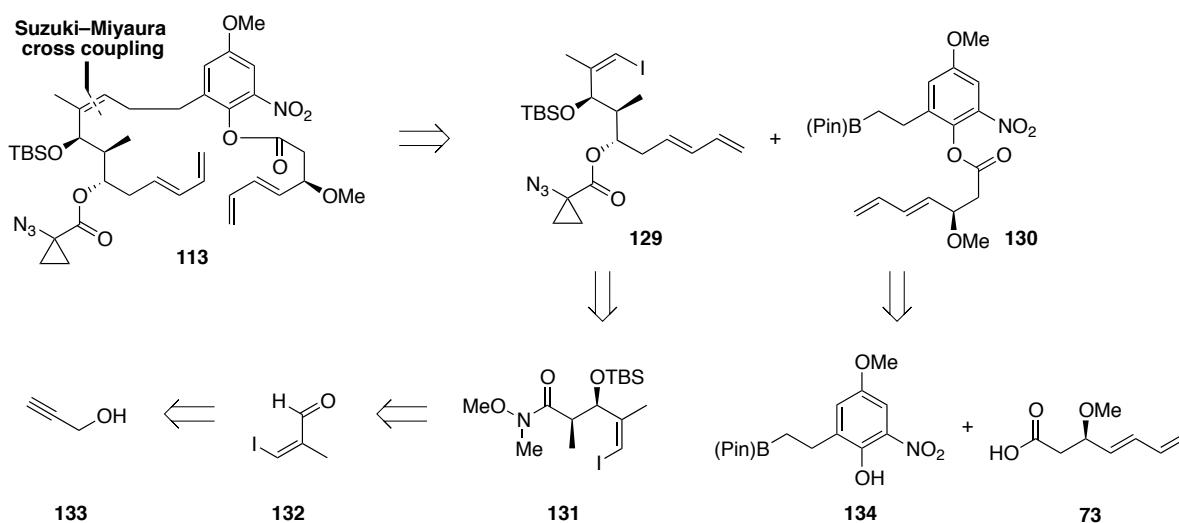
前述の RCM による環化体 **115** の合成が困難であったため、工程数を増やすことなく新たな合成経路を考案する必要が生じた。Krische らが 2011 年に報告したサイトトリエン A (**22**) の合成研究^{11b}では、臭化ビニル **96** およびボロン酸エステル **97** を基質とする鈴木-宮浦カップリングによって、(Z)-3 置換オレフィン部を含むカップリング体 **103** の合成に成功していることから (Scheme 2-1)、本方法がフラグメントカップリングに有効であると考えた。

Scheme 2-1



そこで、ヨウ化ビニル **129** と芳香環ユニットであるボロン酸エステル **130** に本反応を適用することで、環化前駆体となるカップリング体 **113** を合成できると考えた (Scheme 2-2)。予め両基質にジエン部を導入し、また **129** には側鎖部位の一部を導入することで、より収束性の高い合成経路を目指すこととした。本合成経路においても、多様なフラグメントを合成すれば、サイトトリエン A (**22**) の様々な誘導体合成にも対応出来るものと推定した。

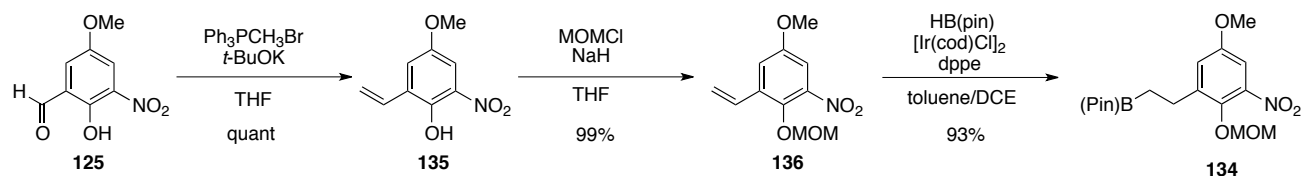
Scheme 2-2



第二節 鈴木-宮浦カップリング反応のモデル基質の合成と条件検討

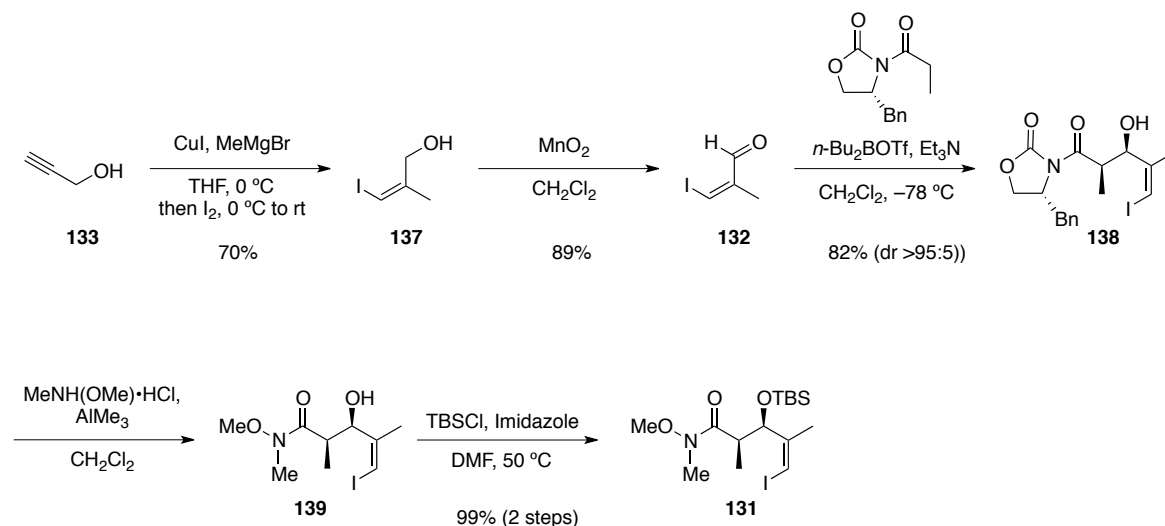
鈴木-宮浦カップリングの検討を行うために、芳香環ユニット **130** のモデル体としてボロン酸エステル **134** を合成した (Scheme 2-3)。アルデヒド **125** を Wittig 反応によりメチレン化し、スチレン誘導体 **135** を定量的に得た後、フェノール性水酸基を MOM 基で保護して **136** を合成した。最後に宮浦らの報告²⁷を参考にイリジウム触媒存在下、位置選択的にヒドロホウ素化することでボロン酸エステル **134** へと誘導した。

Scheme 2-3



カップリングパートナーであるヨウ化ビニル **129** のモデル体 **131** は、Scheme 2-4 のように合成した。プロパルギルアルコール (**133**) を出発物質として、カルボメタル化/ヨウ素化²⁸によりアリルアルコール **137** へ導き、アルコールの酸化によって既知アルデヒド **132** へと誘導した。続いて Evans アルドール反応によって不斉点を構築した後、Weinreb アミド **139** へと変換した。最後に水酸基を TBS 基で保護することで **131** を得た。

Scheme 2-4



合成したモデル基質 **134** および **131** を用いてカップリング反応を検討した (Scheme 2-5, Table 2-1)。まず Krische らと同様の条件^{11b}にて反応を行ったが、原料が分解するのみで目的のカップリング体 **140** は得られなかった (entry 1)。本反応条件の検討はモデル基質におけるものであるが、実際の全合成を念頭に、フェノール性水酸基をエステル化した基質でのカップリング反応を想定し、エステルの加水分解が起こらずカップリング体を得られる方法を確立することが望ましいと考え、弱塩基を用いた条件で検討を行うこととした (entries 2-5)。塩基に K_3PO_4 を使い、溶媒を種々変更して検討したところ、DMF 中で低収率ながら目的のカップリング体 **140** が得られた (entries 4-5)。この際、ヨウ化ビニル **131** に対して 2 当量用いたボロン酸エステル **134** のほうが、TLC 上にて先に消失したことが観察されたことから、プロトン化脱ホウ素化²⁹によってトランスメタル化前に **134** が分解したことが、低収率の原因であると推測している*。

Scheme 2-5

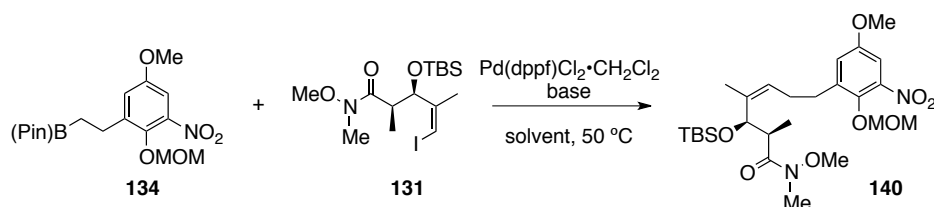
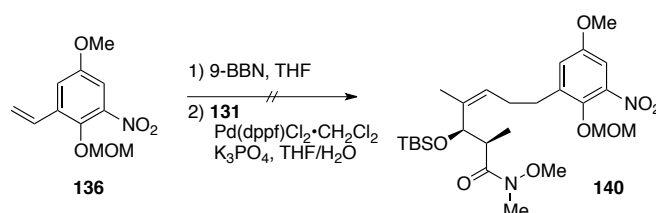


Table 2-1

entry	solvent	base	time [h]	yield [%] ^a
1	THF/H ₂ O	NaOH	0.5	—
2	1,4-dioxane	$K_3PO_4 \cdot nH_2O$ ^b	13	—
3	1,4-dioxane	$K_3PO_4 \cdot nH_2O$ ^b	14	—
4	DMF	$K_3PO_4 \cdot nH_2O$ ^b	8	26
5	DMF	K_3PO_4	0.5	30

^aisolated yield. ^bn = 1-2

* トランスメタル化を促進する目的で、電子豊富なボランである 9-BBN を用いてヒドロホウ素化したのち、ワンポットでの *B*-アルキル鈴木-宮浦カップリング³⁰を試みたが複雑な混合物を与えるのみだった。

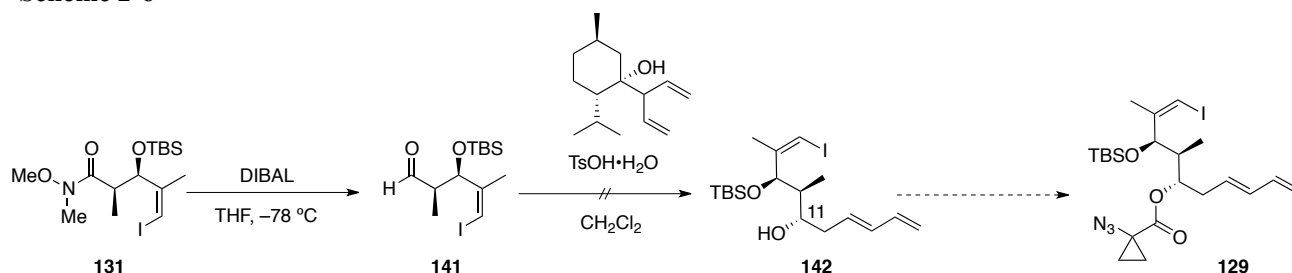


第三節 ジエンを有するフラグメントの合成

1. ヨウ化ビニル **129** の合成

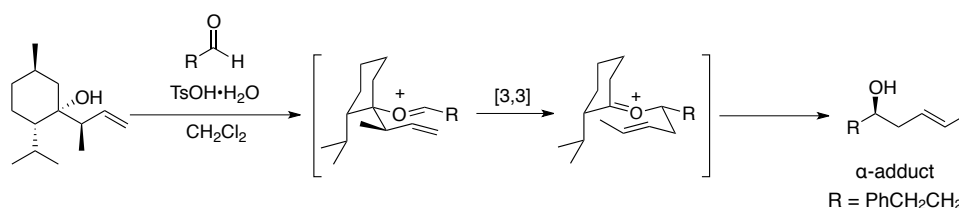
モデル基質を用いたカップリング反応の検討において、低収率ながら目的のカップリング体が得られたので、ジエンを導入したヨウ化ビニル **129** の合成を目指した (Scheme 2-6)。Weinreb アミド **139** を DIBAL 還元によってアルデヒド **141** とした。続いて (-)-メントン誘導体をアリルドナーとする[3,3]-シグマトロピー転位*に付したが、**141** が分解するのみで目的の **142** は全く得られなかった。

Scheme 2-6

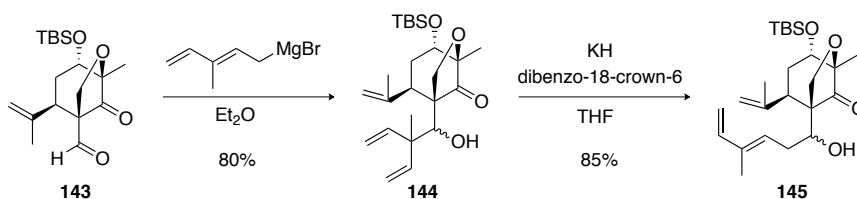


アリル金属試薬やアリルホウ素試薬等によるアルデヒドのアリル化反応においては、限られた例³¹を除いて6員環遷移状態を経由して γ 位選択的に付加することが広く知られており³² (Scheme 2-7)、 α 位選択的不斉アリル化反応の例は多くない。ところが、このようにして生成する1,4-ジエン構造を有するホモアリルアルコールは強塩基を作用させアルコキシドとすることで[1,3]-シグマトロピー転位が進行し、1,3-ジエンを与えることが知られており³³、天然物全合成での利用例[†]も報告されている。

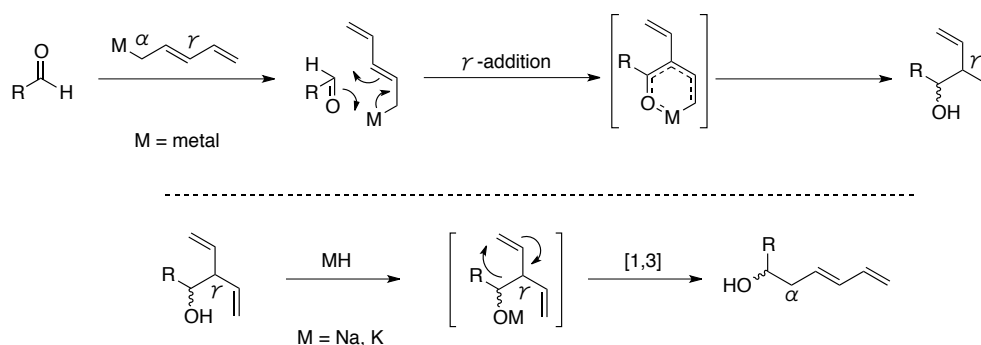
* 野上らは、(-)-メントンから誘導した γ -付加体ホモアリルアルコールをアリルドナーとするアルデヒドの α -選択的不斉クロチル化反応を報告している³⁴。本反応は6員環遷移状態を経由して立体特異的に進行する。



† 例えば、Yeung らは 2003 年に報告したシマリカラクトン類の合成研究において、[1,3]-シグマトロピー転位を1,4-ジエン体 **144** に対して適用することで共役ジエン部の構築に成功している³⁵。

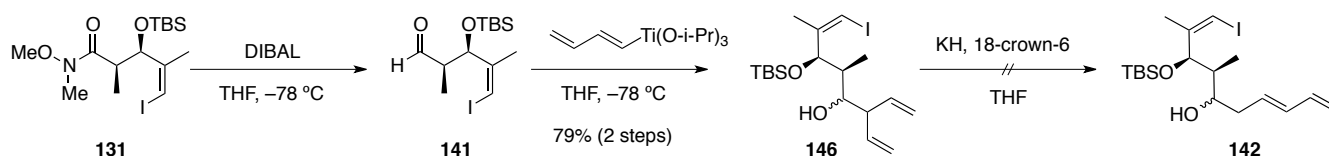


Scheme2-7



従って、1,4-ジエン体へと誘導した後に、[1,3]-シグマトロピー転位によって1,3-ジエンへと変換すれば、簡便に調製出来る有機金属試薬から目的のジエン体が得られると考えた。そこで、ペンタジエニルチタニウム試薬によってアルデヒド **141** を1,4-ジエン体 **146** へ誘導した。18-crown-6 存在下、水素化カリウムを作用させ、[1,3]-シグマトロピー転位による **142** への変換を 0°C で試みたが、望みの反応は全く進行しなかった (Scheme 2-8)。反応温度を室温以上に昇温すると複雑な混合物を与えるのみで、目的のジエン体 **142** は得られなかった。以上の結果から、[1,3]-シグマトロピー転位によるジエン体 **142** の合成は困難と判断した。

Scheme 2-8



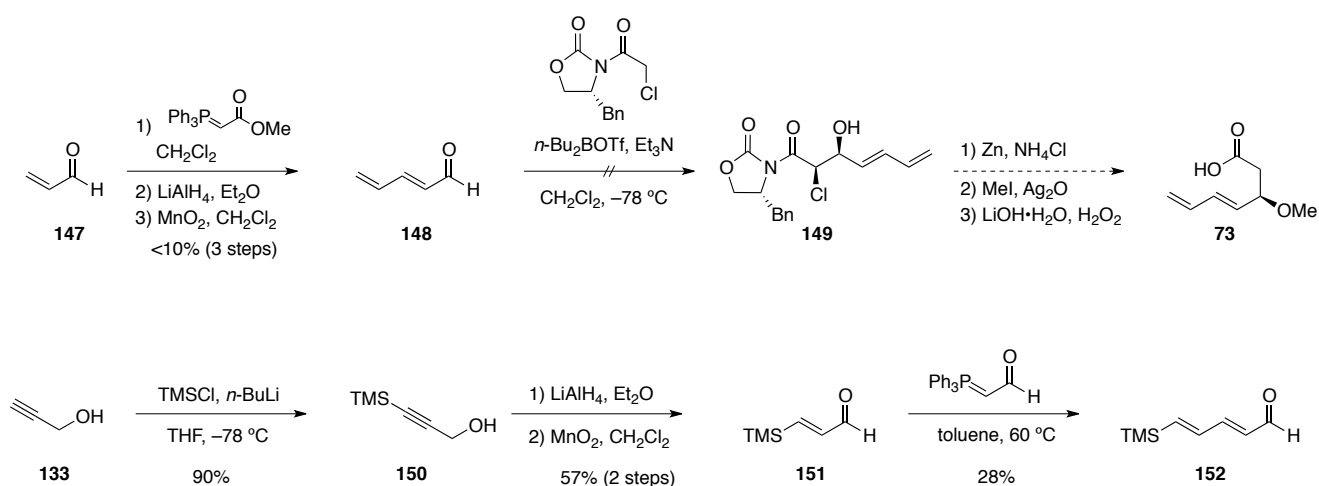
2. ボロン酸エステル **130** の合成

次に、芳香環ユニット **130** を合成するためカルボン酸 **73** の合成を目指した。カルボン酸 **73** は、序章で述べたように Kricheldorf らによって効率的な合成法が確立されているが、高価な遷移金属触媒を用いるため、それらを用いない合成経路の確立を目指すこととした。

まず、アクロレイン (**147**) を出発物質として、ジエナール **148** の合成を試みた (Scheme 2-9)。しかし、**148** の高い揮発性 (bp $36\text{--}37^{\circ}\text{C}$, 20 mmHg)³⁶ のためか、収率は著しく低下し再現性も得られなかった。そこで、反応の後処理を分液操作だけに留め、アルドール反応³⁷に付したが目的の **149** は得られず複雑な混合物を与えるのみだった。

アルデヒド **148** が物性面で取り扱いが困難であったため、物性改善のため TMS 基を導入したアルデヒド **152** の合成をしたが、改善には至らず低収率に留まった。

Scheme 2-9



アルデヒド **148** および **152** の大量合成が困難であったため、量的供給の観点から精製が容易で大量合成可能な経路を再考することとした。加えて、立体選択的に直接ジエンを導入してヨウ化ビニル **142** を合成することも困難であったため、より簡便な方法でフラグメントを構築し得る合成経路が望ましいと考えた。

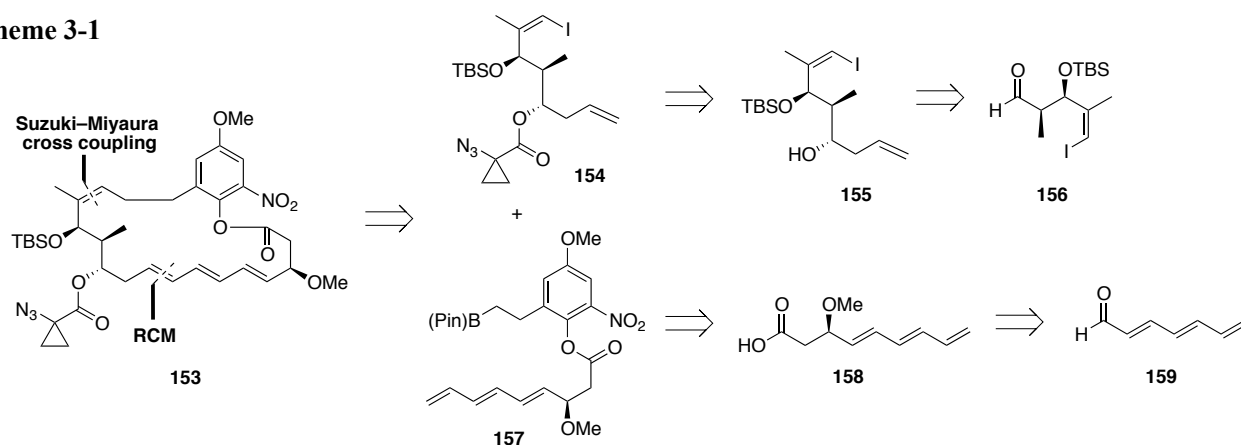
第三章 モノエン-トリエン間での RCM を経る合成法の開発

第一節 合成計画

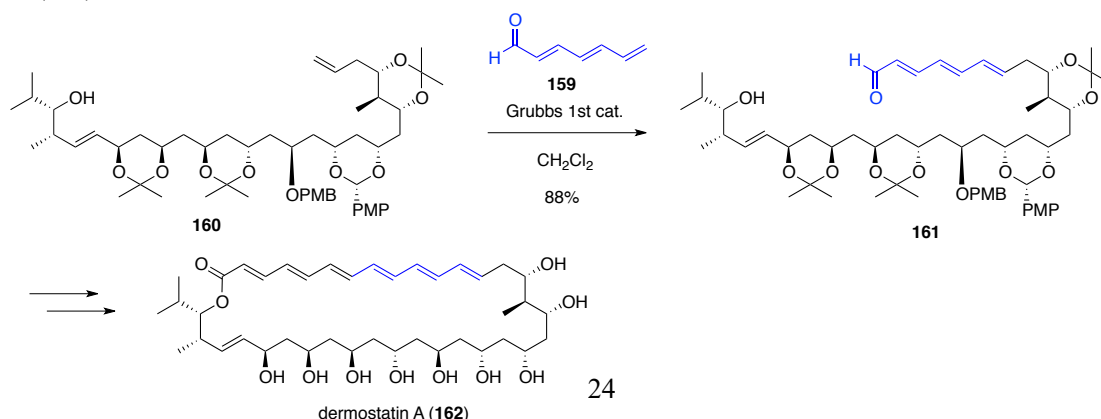
これまでの経路では、ジエン間での RCM を想定し、両フラグメントともにジエンでの合成を指向して検討を行ってきたが、ジエン部の構築が困難であった。そこで、一方をモノエン、もう一方をトリエンとした RCM を想定するならば、比較的容易に両フラグメントの合成を達成出来ると着想した。合成計画を以下に示す (Scheme 3-1)。環化体 **153** は、左翼部ヨウ化ビニル **154** と右翼部ボロン酸エステル **157** との鈴木-宮浦カップリング後、モノエン-トリエン間での RCM によって合成出来ると考えた。左翼部ヨウ化ビニル **154** は、ホモアリルアルコール **155** にシクロプロパン側鎖を導入にすることで合成し、ホモアリルアルコール **155** はアルデヒド **156** に対する立体選択的なアリル化反応を行うことで合成することとした。一方で、右翼部ボロン酸エステル **157** の合成においては、鍵中間体であるトリエンカルボン酸 **158** を、合成初期にトリエン部を構築したトリエナール **159** から合成することで、ジエナール **148** と比較して揮発性の改善が出来るものと期待した。また、著者の知る限り、モノエン-トリエン間のメタセシス反応の報告例は、分子間反応であるクロスメタセシス (Cross-Metathesis, CM) のみ*であり、分子内反応である RCM での報告例は皆無であったため、合成化学的にも興味を持った。

以上の理由から、従来のジエン間での RCM ではなく、モノエン-トリエン間での RCM によるマクロ環構築を鍵とする合成経路の確立を目指すこととした。

Scheme 3-1



* 共役トリエンを基質としたメタセシス反応の例では、2011年に Sammakia らのグループによるデルモスタチン A (**162**) の全合成研究³⁸が報告されている。



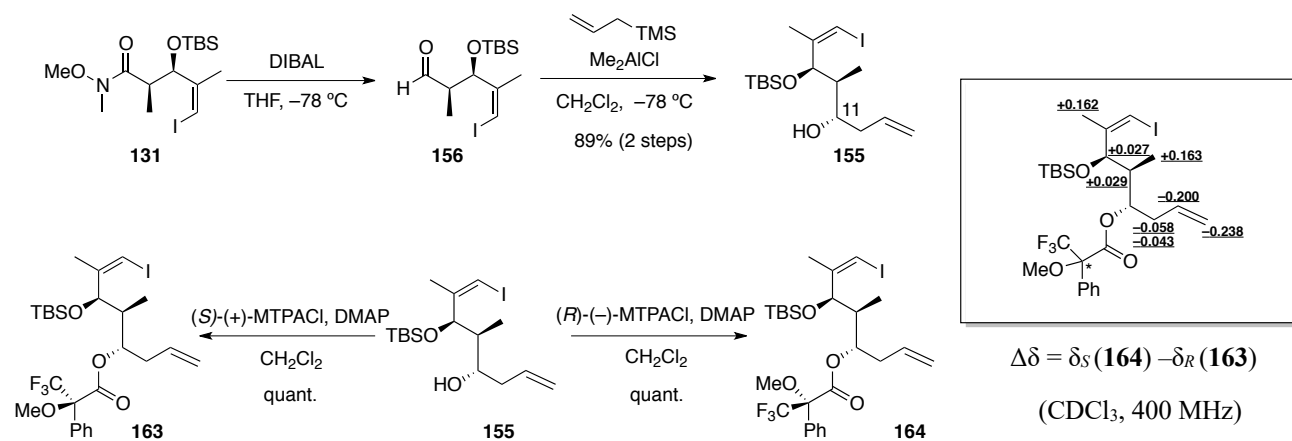
第二節 モノエン-トリエン間での RCM を指向したフラグメントの合成経路の確立

1. 左翼部ヨウ化ビニル **154** の合成

末端アルケンを有する左翼部ヨウ化ビニル **154** 合成の中間体であるアルコール **155** を、アルデヒド **156** の C13 位シロキシ基を利用する立体選択的なアリル化反応によって合成した (Scheme 3-2)。

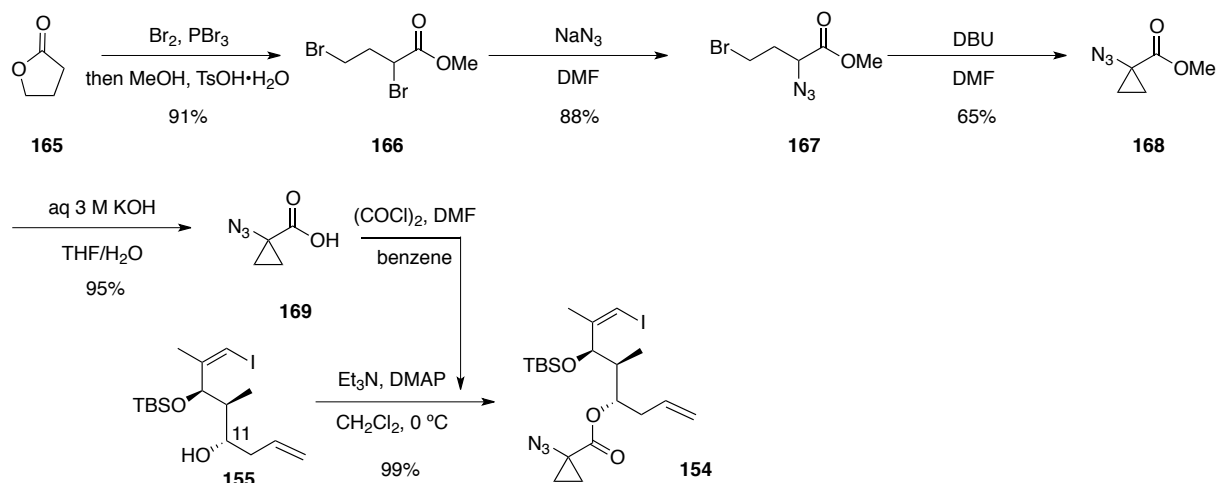
Scheme 2-4 で合成した Weinreb アミド **131** から誘導したアルデヒド **156** を、ルイス酸に Me_2AlCl を用いたキレーション制御下立体選択的な細見-櫻井反応²²に伏し、良好な収率で単一のジアステレオマーとしてアルコール **155** を得た。C11 位の立体化学は改良 Mosher 法にて望みの立体配置であることを確認した。

Scheme 3-2



シクロプロパン側鎖 **169** は、 γ -ブチロラクトン (**165**) から既知の報告³⁹を参考に 4 工程で合成した。**169** を酸塩化物へと変換した後、ホモアリルアルコール **155** と縮合することで左翼部ヨウ化ビニル **154** を合成した (Scheme 3-3)。

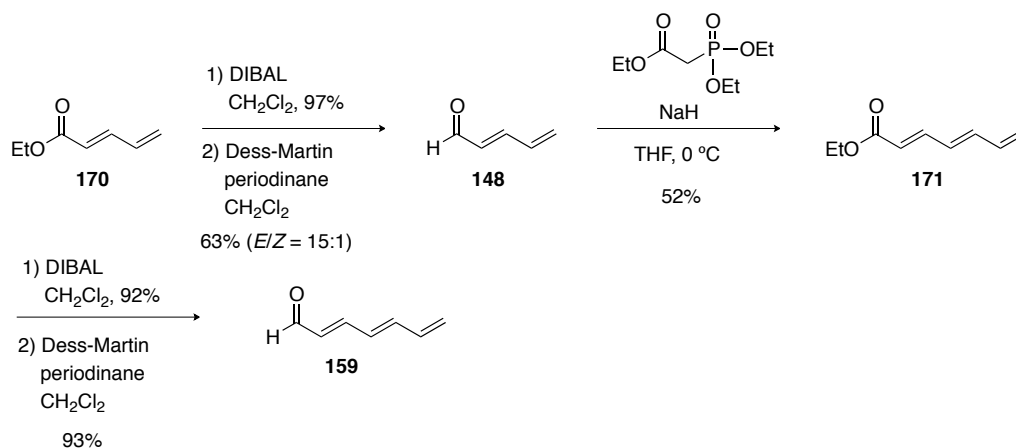
Scheme 3-3



2. トリエナール **159** の合成

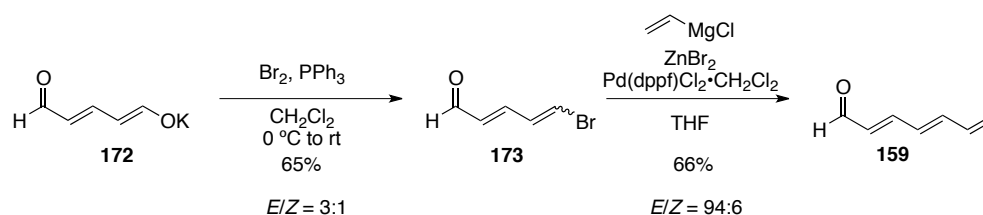
次に、トリエンカルボン酸 **158** の合成中間体である トリエナール **159** の合成について検討した。**159** は既知化合物である。しかし、従来の合成法 (Scheme 3-4)³⁸ は、ジエノエート **170** を出発基質としてエステルの還元、生じたアルコールの酸化工程と Horner–Wadsworth–Emmons 反応による増炭、再度エステルの還元とアルコールの酸化を経る経路である。この経路では、5 工程を要し、かつ揮発性の高いジエナール **148** を経由するため、筆者は、より効率的な合成法の確立をまず目指した。

Scheme 3-4



容易に調製可能なグルタコンアルデヒドカリウム塩 (**172**)⁴⁰ を出発物質として、Duhamel らの報告⁴¹ に従い、臭素化し **173** を得た (Scheme 3-5)。**173** は幾何異性体の混合物として得られる結晶性化合物であり、10 g 以上のスケールで大量合成が可能であった。続いて塩化ビニルマグネシウムと臭化亜鉛から有機亜鉛試薬を調製し、根岸カップリングによって トリエナール **159** へと誘導した。

Scheme 3-5



本反応では、幾何異性体混合物である **173** を用いても望みの (*E*)-体が主生成物として得られる。その理由は以下 (Figure 3-1) のように推定されている⁴²。(Z)-配置のカップリング体 **174** が生成した後、系中で再生した ZnBr₂ が末端アルデヒドのエノール化を伴って配位し (path B)、パラジウムが共役オレフィンに配位することで π-アリル錯体 **175** を形成する。π-アリル錯体 **175** は π-σ-π 平衡を伴いアンチ体とシン体が相互変換すると考えられ、その結果、パラジウム上のリガンドと生成物の置換基との立体障害がより小さなアンチ型の π-アリル錯体 **177** の形成が、熱力学的に有利となる。そして、パラジウム触媒および

ZnBr₂が177から解離することで、オレフィンが異性化した(E)-体の生成物178を与えると考えられている。

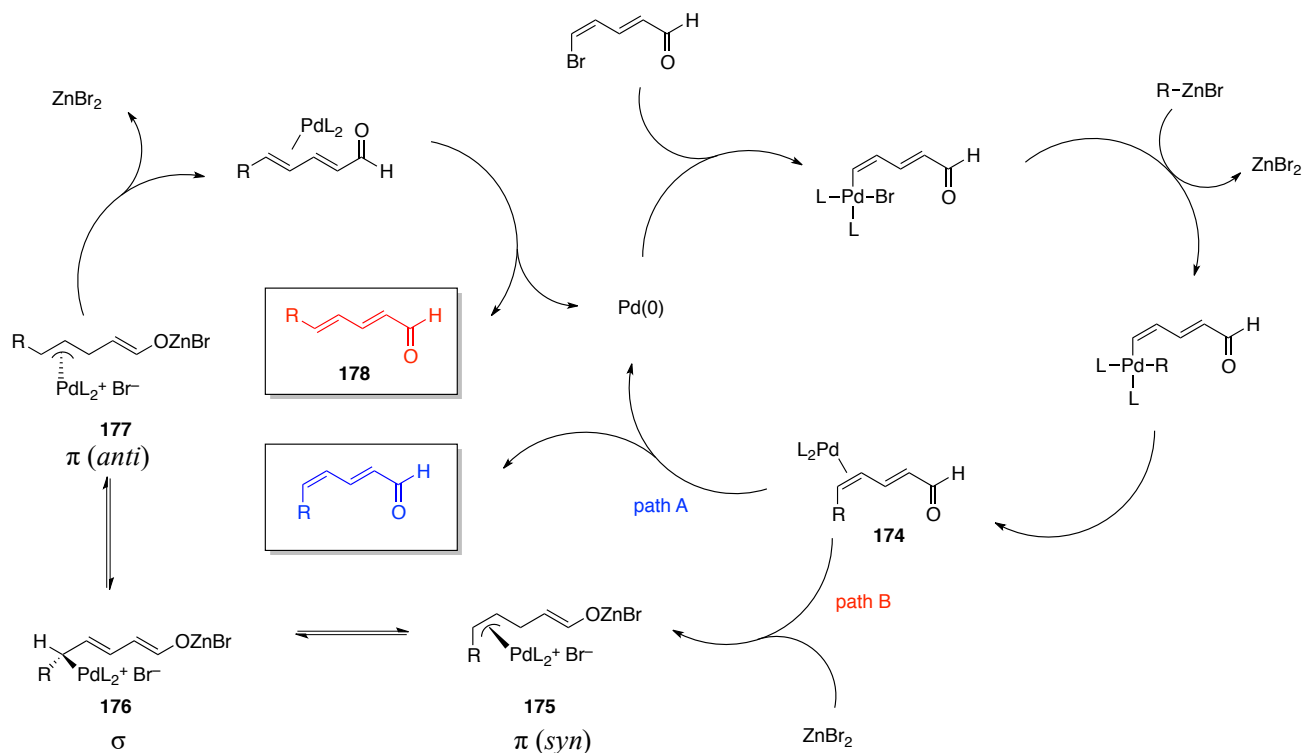
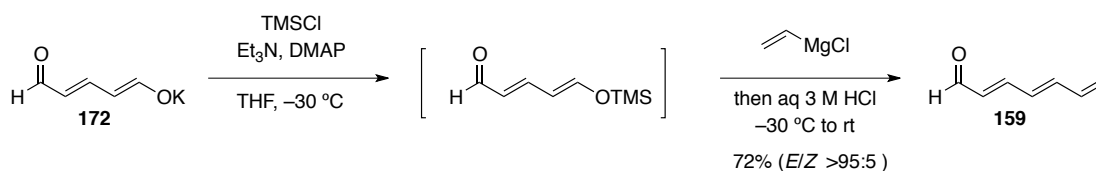


Figure 3-1. 根岸カップリングにおけるオレフィン異性化の推定反応機構.

また、トリエナール159は化学的に不安定なものの、期待通り高真空下でも揮発することなく容易に取り扱い可能であった。本方法は従来の合成法と比較して、ステップエコノミーに優れ大量合成も容易であったが、収率に改善の余地を残していた。そのため、さらなる効率化を目指した結果、グルタコンアルデヒドカリウム塩(172)をTMSClによって系中でシリルエノールエーテルへと導き、ワンポットでのGrignard反応によるビニル基の導入後、酸処理することでシリルエノールエーテルの加水分解と脱水が一挙に進行し、簡便かつ良好な収率でトリエナール159へと誘導することができた(Scheme 3-6)。

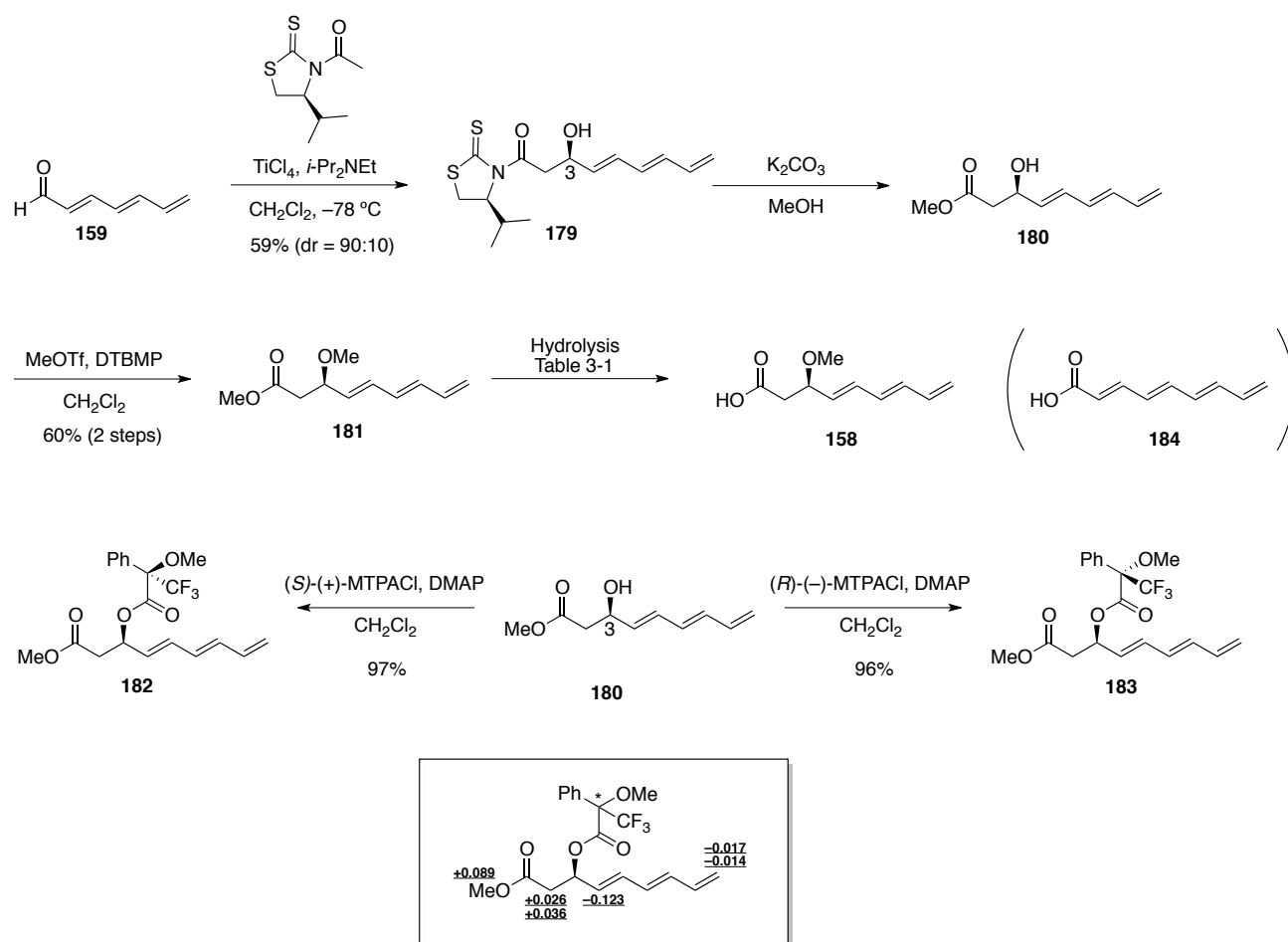
Scheme 3-6



3. トリエンカルボン酸 **158** の合成

トリエナール **159** から、トリエンカルボン酸 **158** への誘導を試みた (Scheme 3-7)。キラルチアゾリジンチオンを不斉補助基として用いるアルドール反応⁴³によって C3 位水酸基の立体化学を構築し、**179** とした。続いて K_2CO_3 を用いた穏和な条件で不斉補助基を除去し、メチルエステル **180** へと変換した後、生じた水酸基をメチル化し、2 工程収率 60% で **181** を合成した。また、C3 位水酸基の立体化学は、**180** を Mosher エステル **182**、**183** へと誘導し、改良 Mosher 法にて望みの立体配置であることを確認した。

Scheme 3-7



$$\Delta\delta = \delta_S(\mathbf{183}) - \delta_R(\mathbf{182}) \quad (\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz})$$

Table 3-1

entry	base	additive	solvent	temp [°C]	158 [%] ^a	184 [%]
1	LiOH·H ₂ O	—	THF/H ₂ O	0	64	21
2	—	Lil	pyridine	110	—	—
3	Et ₃ N	Lil	MeCN/H ₂ O	rt	—	—
4	Et ₃ N	Lil	MeCN/H ₂ O	80	96	—

^aisolated yield

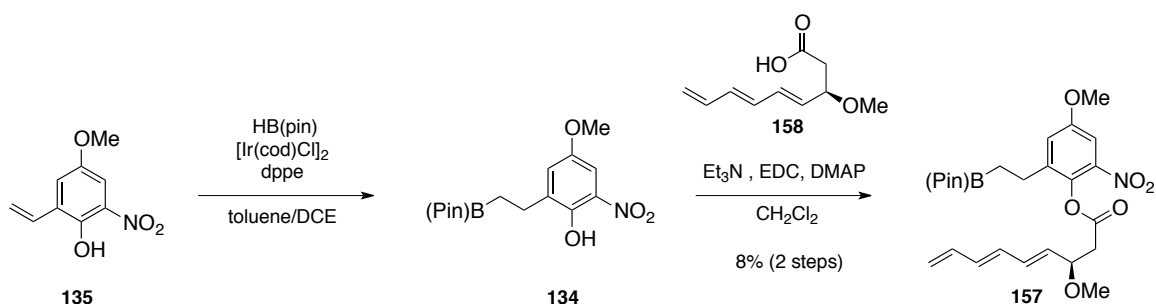
メチルエステル **181** の加水分解 (Scheme 3-7, Table 3-1) は、強塩基性条件下 (entry 1) で行くと、メトキシ基の脱離によって目的物との分離が困難なテトラエン体 **184** が副生したことから、種々条件を検討した。S_N2 条件* (entry 2) では反応は全く進行せず原料回収となったが、含水アセトニトリル中、塩基に Et₃N、添加剤に LiI を用いる加水分解条件⁴⁴ (entries 3-4) を検討したところ、室温では反応はほとんど進行しなかったものの、80 °C に昇温することでテトラエン体が生成することなく、良好な収率で目的のカルボン酸を得ることに成功した。

4. ボロン酸エステル **157** の合成

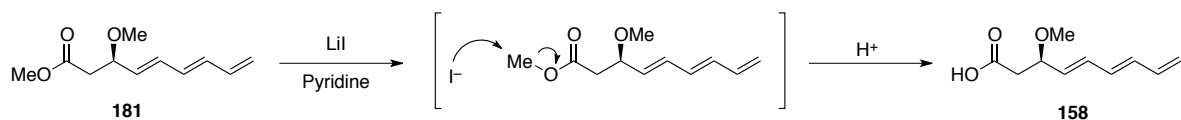
合成したトリエンカルボン酸 **158** を用いて鈴木-宮浦カップリング反応の基質となるボロン酸エステル **157** の合成をした (Scheme 3-8)。

フェノール性水酸基が無保護のスチレン **135** のヒドロホウ素化後、アルゴン雰囲気下で反応溶媒を留去し、速やかにカルボン酸 **158** を縮合したところ、目的のボロン酸エステル **157** が得られものの、低収率に留まった。ピナコールボラン **134** は非常に不安定であり、**158** との縮合における主要な生成物は **134** が分解した生成物のフェノール性水酸基にカルボン酸が縮合したエステルであることが ¹H NMR スペクトルから推測された。従って、より安定なボロン酸誘導体へと、中間体を変更する必要があると考えた。

Scheme 3-8



* 本反応は、ヨウ化物イオンがアルコール炭素を攻撃することで進行し、生じたカルボキシレートアニオンを酸処理することでカルボン酸が得られる。



5. MIDA ボロネート **189** およびモデル基質の合成

N-メチルイミノ二酢酸 (MIDA, **185**) とボロン酸から合成される MIDA ボロネート (Figure 3-1)⁴⁵ は、二つのカルボン酸による電子求引効果と、アミノ基からホウ素空軌道への電子供与によって安定であることが報告されており、近年ボロン酸の保護基として MIDA が頻用されている。脱保護は塩基性水溶液で処理するのみであり、合成も容易であるため実用性が高い。その有用性に注目し、ボロン酸エステル **134** を、MIDA ボロネートへと変換を試みることにした。

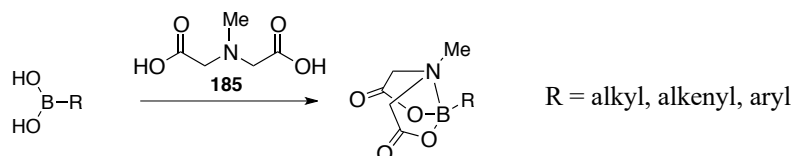
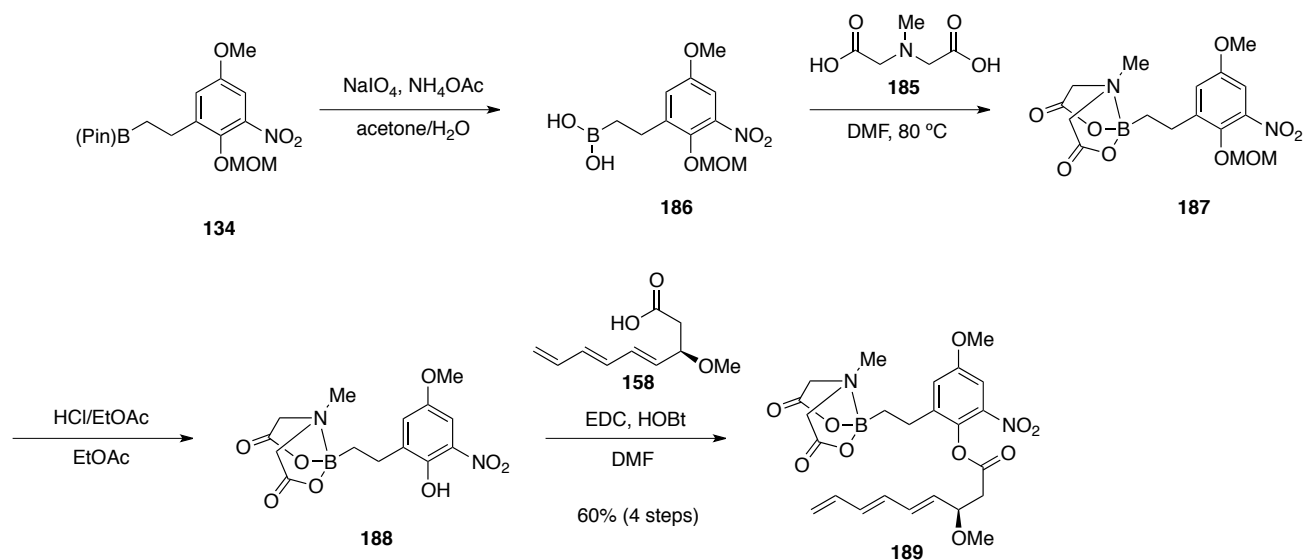


Figure 3-1 MIDA ボロネートの構造.

先に合成したボロン酸エステル **134** を NaIO₄ 存在下、加水分解することでボロン酸 **186** とした。得られた **186** に対して、文献の方法⁴⁶を参考に、DMF 中 80 °C に加熱することで MIDA (**185**) と縮合した。続いて酸性条件下 MOM 基を除去することで安定な固体として MIDA ボロネート **188** を得た。最後にカルボン酸 **158** を縮合することで目的の右翼部 **189** を合成した (Scheme 3-9)。

Scheme 3-9

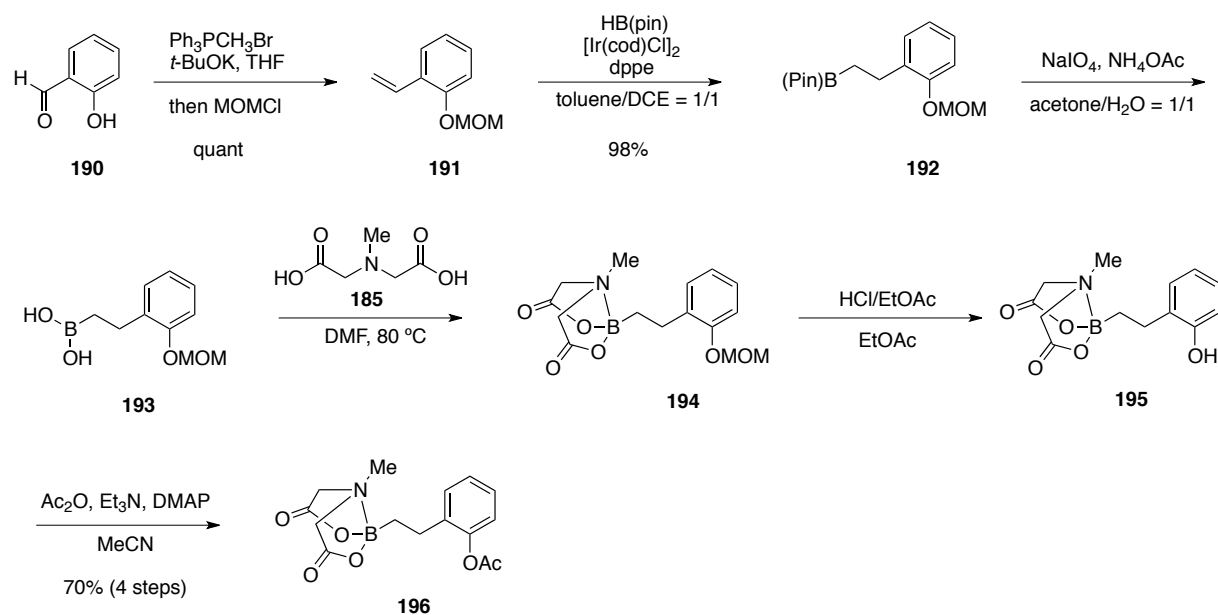


第三節 ボロン酸誘導体のモデル基質の合成と鈴木-宮浦カップリングの検討

1. 鈴木-宮浦カップリングのモデル基質の合成

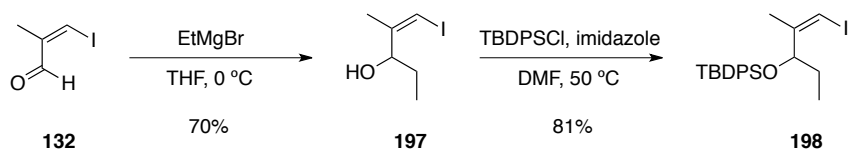
合成した左翼部 **154** と右翼部 **189** との鈴木-宮浦カップリング反応に先立ち、モデル基質を用いて条件検討することとした。モデル基質 **196** を、サリチルアルデヒド (**190**) から **189** と同様の方法で合成した (Scheme 3-10)。

Scheme 3-10



カップリングパートナーとなるヨウ化ビニルのモデル基質 **198** の合成を Scheme 3-11 に示す。左翼部ヨウ化ビニル **154** の合成中間体であるアルデヒド **132** を Grignard 試薬で処理し、生じたアルコールを TBDPS 基で保護することで基質 **198** へと導いた。

Scheme 3-11



2. モデル基質を用いた鈴木-宮浦カップリングの検討

モデル基質 **196** および **198** を用いた鈴木-宮浦カップリング反応を検討した (Scheme 3-12, Table 3-2)。

溶媒を THF/H₂O に固定し、まず二座配位子を有する Pd(dppf)Cl₂ を用いて検討を開始した (entries 1-2)。K₃PO₄ や NaHCO₃ 程度の弱塩基を用いた場合でも MIDA は円滑に加水分解されたが、カップリング反応は全く進行せず原料回収となった。二座配位子である dppf は還元的脱離を促進する効果があるが、酸化的付加は単座配位子と比べて遅い⁴⁷。そこで、酸化的付加が促進されることを期待して電子供与性の高い NHC リガンド、Buchwald リガンドを有する触媒を用いたところ、期待に反して反応は全く進行せず同様に原料回収となった (entries 3-5)。塩基に NaOH を用いた場合は、モデル基質 **196** のアセチル基の加水分解が進行した (entry 6)。続いて、Pd(PPh₃)₄ を触媒として、添加剤の有無による反応の検討を行った。塩基に NaHCO₃ を用い、添加剤として Ag₂O⁴⁸ を選択した。しかし、添加剤の有無にかかわらず反応は進行しなかった (entries 7-8)。塩基を TBAH に変更すると、ヨウ化ビニル **198** の TBDPS 基が除去されたアルコール **197** が主として生成した (entry 9)。次にトランスメタル化の加速を目的に、求核性の高い F により効果的にボレートが生じることを期待して CsF を塩基として用いた場合では、反応系中が複雑化した (entry 10)。以降、種々のアルキル、アリールホスフィンをリガンドとして用いて検討したが、複雑な混合物を与えるか、あるいは反応が進行せず原料回収となった (entries 11-13)。以上の検討から、この MIDA ボロネートにおいては、鈴木-宮浦カップリングによるフラグメント連結は困難であると結論付けた*。

* 実際の基質であるヨウ化ビニル **154** と MIDA ボロネート **189** を用いてカップリング反応を行っても反応は進行せず、有効な反応条件を見いだすことはできなかった。

Scheme 3-12

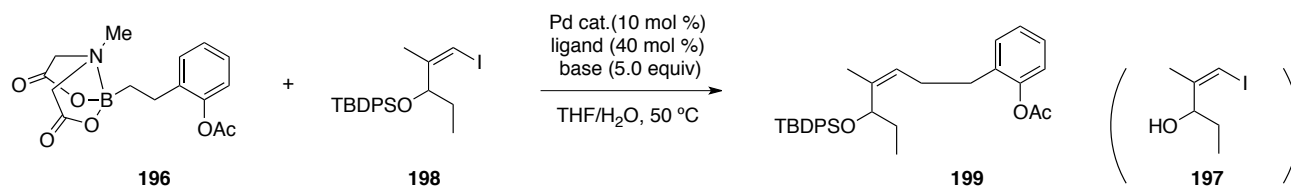


Table 3-2

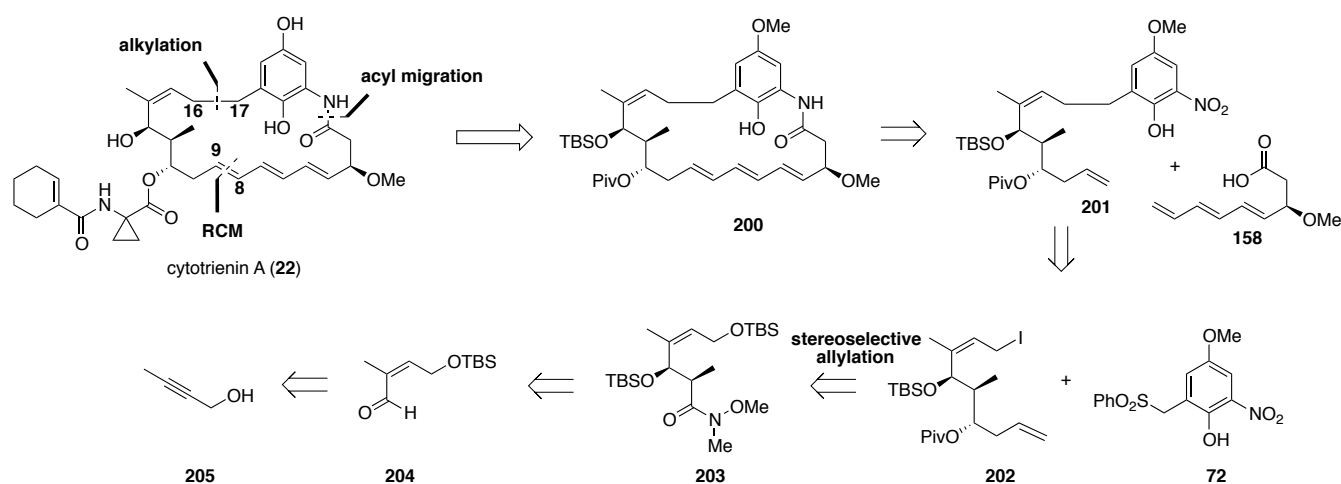
entry	Pd cat.	ligand	base	additive (equiv)	result
1	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	—	K ₃ PO ₄	—	no reaction
2	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	—	NaHCO ₃	—	no reaction
3	PEPPSI™-SIPr	—	K ₃ PO ₄	—	no reaction
4	SPhos Pd G2	—	K ₃ PO ₄	—	no reaction
5	SPhos Pd G2	—	NaHCO ₃	—	no reaction
6	SPhos Pd G2	—	NaOH	—	SM decomp.
7	Pd(PPh ₃) ₄	—	NaHCO ₃	—	no reaction
8	Pd(PPh ₃) ₄	—	NaHCO ₃	Ag ₂ O (1.0)	no reaction
9	Pd(PPh ₃) ₄	—	TBAH	—	65% (197)
10	Pd(PPh ₃) ₄	—	CsF	—	complex mixture
11	Pd(OAc) ₂	P(<i>o</i> -tol) ₃	NaHCO ₃	—	complex mixture
12	Pd(OAc) ₂	PCy ₃	NaHCO ₃	—	complex mixture
13	Pd(OAc) ₂	<i>t</i> -Bu ₂ PMe·HBF ₄	NaHCO ₃	—	no reaction

第四章 スルホン-アルキル化を経るカップリングを志向した左右フラグメントの合成とサイトトリエンin A (**22**) のマクロラクタム骨格の構築

第一節 合成計画

これまでの合成戦略では、左右フラグメントの効率的な合成方法を確立できたものの、フラグメントカップリングが困難であった。そこで、Smith らが報告し、従来の合成研究で頻用されているヨウ化アリルとベンジルスルホンを用いた C16-C17 位間でのカップリング方法を採用することとした。Scheme 4-1 に逆合成解析を示す。

Scheme 4-1

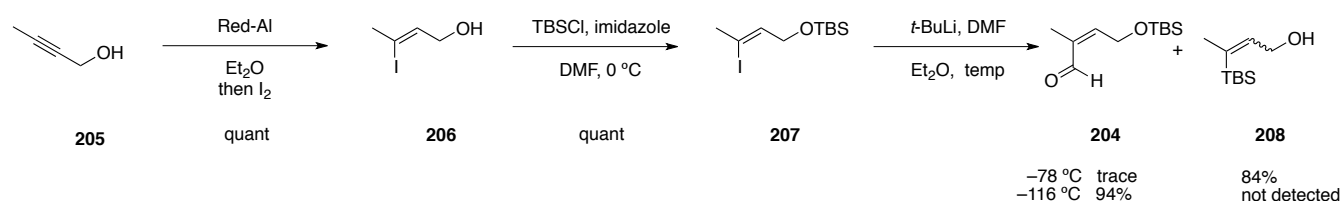


まず、鍵工程であるモノエン-トリエン間での RCM と、続くニトロ基の還元に伴う分子内アシル転移反応によるマクロラクタム環骨格構築反応が実際に進行するか否かを確認する目的で、モデル基質を用いてサイトトリエンin A コア骨格 **200** の構築を検討することとした。左翼部ヨウ化アリル **202** はシクロプロパン側鎖の代わりに立体的に嵩高い Piv 基を導入することとし、**202** は、Weinreb アミド **203** の官能基変換と、立体選択的なアリル化反応により合成できると考えた。Weinreb アミド **203** は 2-ブチン-1-オール (**205**) からアルデヒド **204** を経て誘導できるものと推測した。

第二節 左翼部ヨウ化アリル **202** の合成

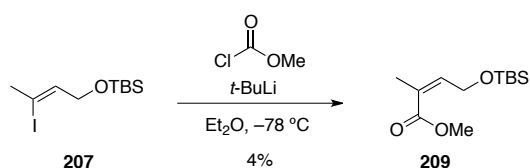
2-ブチン-1-オール (**204**) を出発物質として、アルデヒド **204** へと導いた (Scheme 4-2)。Red-Al によるヒドロメタル化/ヨウ素化に伏し、次いで水酸基を TBS 基で保護しヨウ化ビニル **206** を定量的に得た。次に文献の方法*に従いアルデヒド **199** の合成を試みた。 -78°C 下で反応したところ、文献同様、目的物は痕跡量しか得られず、retro-Brook 転位が進行したアリルアルコール **208** が主に得られることがわかった。これはオレフィンが (Z)-体であるために、5 配位シリケート中間体を取りやすい配座であったことに起因するものと考えられた。そこで、副反応を抑制するため、Et₂O 溶媒中反応温度を -116°C とすると、期待通り望みのホルミル化が進行し、目的物であるアルデヒド **204** が選択的に得られた。さらに *t*-BuLi を作用させたのち、直ちに DMF を加えることで **204** が高収率で得られ、**208** は一切生成しなかった。

Scheme 4-2

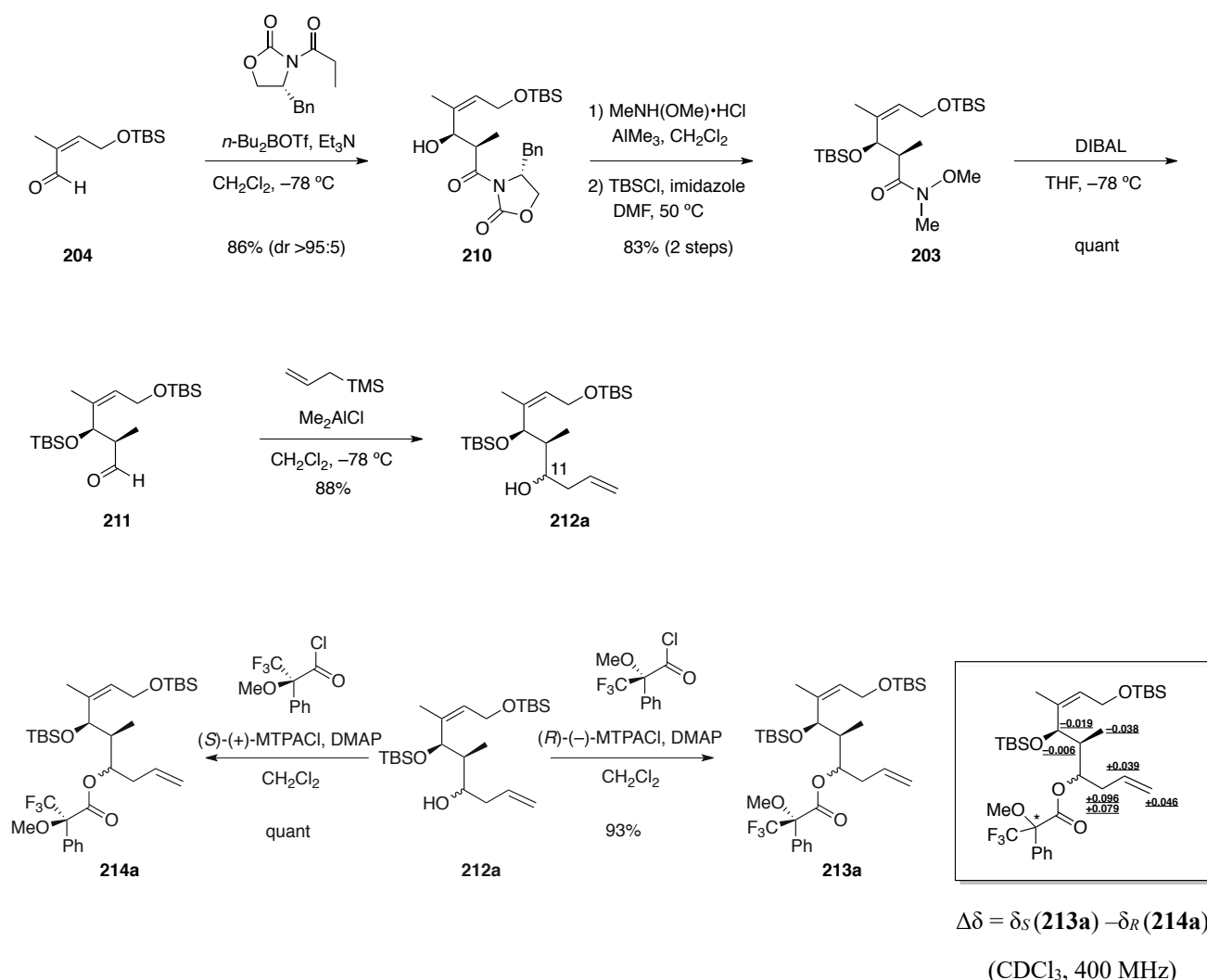


続いて、得られたアルデヒド **204** を Evans アルドール反応に伏した後、Weinreb アミドへと誘導し、水酸基を TBS 基で保護することで **203** を得た (Scheme 4-3)。その後、Weinreb アミド **203** を DIBAL によってアルデヒド **211** へと還元し、Me₂AlCl を用いたキレーション制御下の立体選択的な細見-櫻井反応²²によって、良好な収率で単一のジアステレオマーとしてホモアリルアルコール **212a** を得た。化合物 **212a** を MTPA エステルへと誘導し、C11 位の立体化学を改良 Mosher 法にて決定したところ、望みの立体配置とは逆であった。遠隔位第一級水酸基の TBS 基の立体障害によって、ルイス酸へのシリルオキシ基の配位が妨げられている⁴⁹と推測し、溶液中によるコンホメーション変化を期待して反応溶媒を変更して検討したが、いずれの場合も望まない立体化学の生成物が単一で得られるのみであった。

* クロロギ酸メチルによるメチルエステル合成が報告されている⁵⁰が、本経路においては工程数の短縮のため直接ホルミル基を導入できる DMF を一炭素源として用いた。



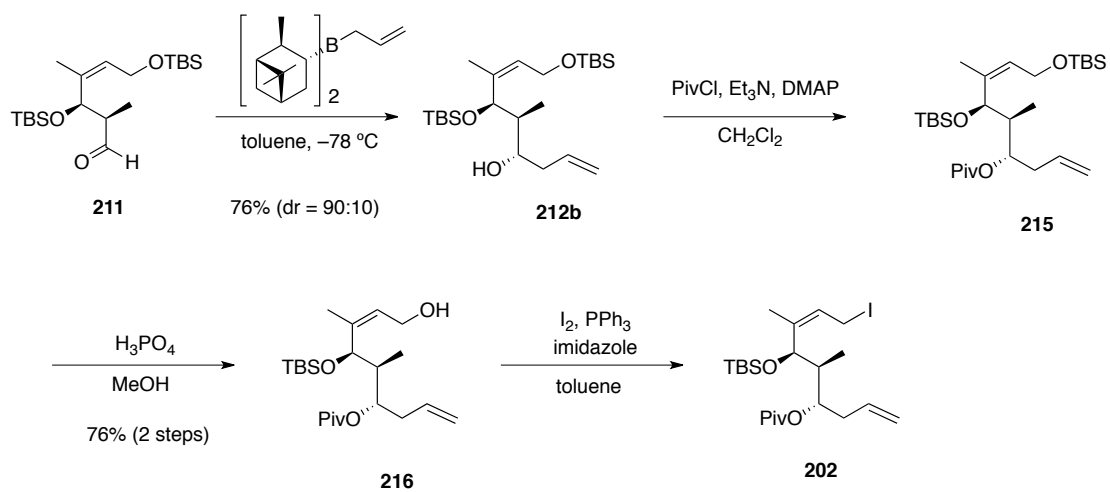
Scheme 4-3



しかし、Smith らの条件^{10a}を参考に、キラルアリルボランを用いる立体選択的な Brown のアリルホウ素化反応に付すことで、望みの C11 位の立体化学を有するホモアリルアルコール **212b** を、ジアステレオ選択性 90:10 で得ることができた (Scheme 4-4)。

続いて、第二級水酸基に側鎖の代わりに Piv 基を導入し、第一級水酸基の TBS 基の選択的除去と Appel 反応を順次行うことで、モデル基質であるヨウ化アリル **202** へと誘導した。尚、**202** は不安定であったため、精製せずにそのまま次の反応に用いることとした。

Scheme 4-4

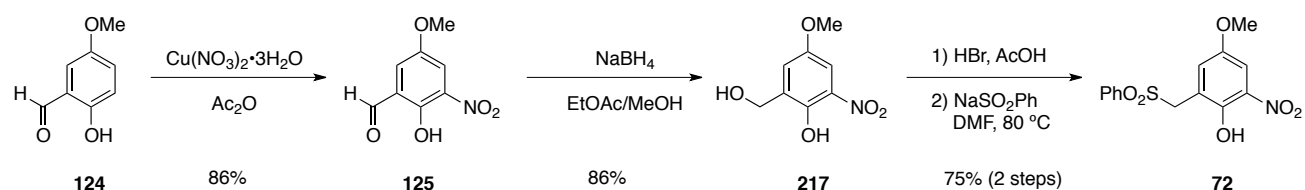


第三節 右翼部ベンジルスルホン **72** の合成とフラグメントカップリング

1. ベンジルスルホン **72** の合成

ベンジルスルホン **72** は林らの報告した経路¹²に従って合成した (Scheme 4-5)。 **124** を原料としてニトロ化し、 **125** とした後にアルデヒドを NaBH_4 を用いて還元することでベンジルアルコール **217** へ誘導した。最後に、生じた水酸基を酸性条件下アセチル化し、 NaSO_2Ph を作用させることで4工程で **72** を合成した。

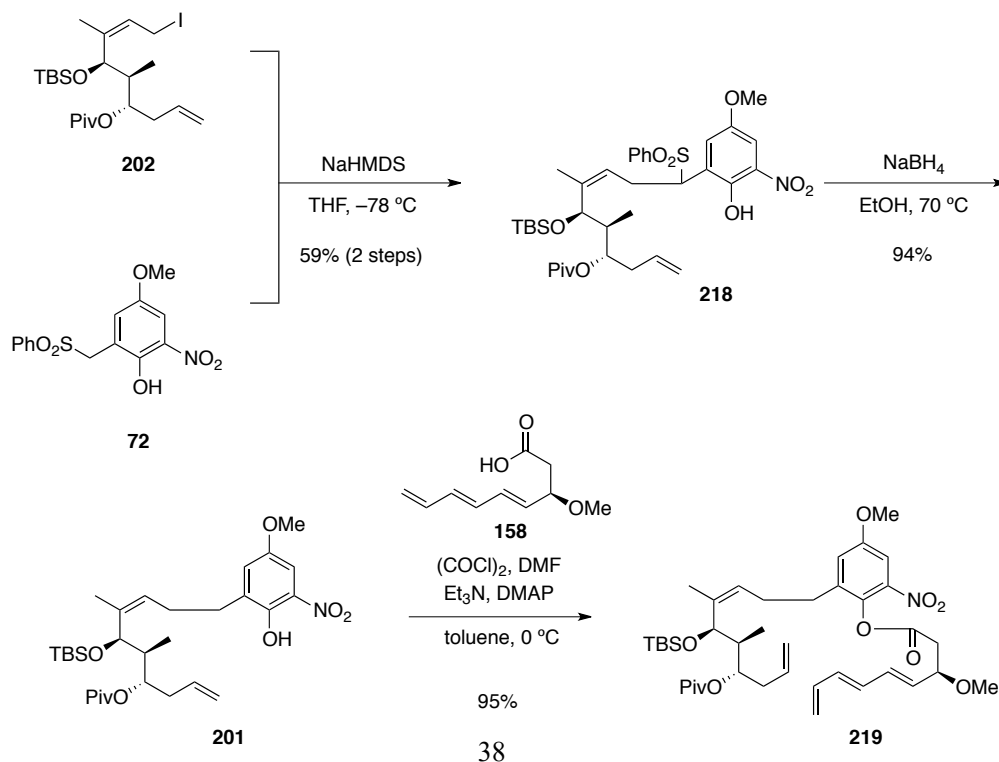
Scheme 4-5



2. スルホン-アルキル化によるフラグメントカップリングと環化前駆体の合成

全てのフラグメントの合成を完了したので、フラグメントカップリングを試みた (Scheme 4-6)。左翼部ヨウ化アリル **202** と右翼部ベンジルスルホン **72** を、塩基に NaHMDS を用いてカップリングすることで、ヨウ化アリル **202** の合成から2工程59%の収率でカップリング体 **218** を得た。続いて、 NaBH_4 を作用させ、穏和な条件下で還元的に脱スルホニル化し、 **201** を得た。最後に、トリエンカルボン酸 **158** を酸塩化物へと変換し、 **201** と縮合することで良好な収率で環化前駆体 **219** を合成した。

Scheme 4-6



第四節 サイトトリエン A (22) のマクロラクタム骨格の構築

1. RCM によるマクロラクTONの合成

種々の Ru 触媒を用いて、RCM によるモノエン-トリエン型フェニルエステル **219** の環化反応を検討した (Scheme 4-7, Table 4-1)。第一世代 Grubbs 触媒を用いた条件では、溶媒の違いにかかわらず同等の高収率で目的の環化体 **220** が得られた (entries 1-2)。また、Krische らがサイトトリエン A (**22**) の合成研究で使用した第一世代 Grubbs 触媒のインデニリデンアナログ **106** を用いた場合には、顕著な反応時間の短縮が見られた (entry 3)。第一世代 Hoveyda-Grubbs 触媒では若干の反応時間の延長が見られ (entry 4)、高活性な第二世代 Grubbs 触媒を用いた場合には、内部オレフィンが反応したジエン **221** を含む複雑な混合物を与えた (entry 5)。

以上のように、本モノエン-トリエン基質においては、反応性の低い触媒を用いることがトリエン形成による環化反応の進行に有効であり、高収率で目的のマクロラクTONを与えることがわかった。本基質における RCM の収率は、従来のジエン間での RCM による環化と比較して顕著に高い。その要因として、エステル基質で環化することにより、従来のアミド基質よりも反応点が接近し、尚且つ環化位置が側鎖側に近い C8-C9 位に移動したことにより、側鎖部の立体障害の影響が強くなり環化に有利な配座となったためだと推測している。尚、本反応では副生成物や触媒残渣との分離が困難だったため、精製はシリカゲルショートカラムに留め、次の反応に用いることとした。

Scheme 4-7

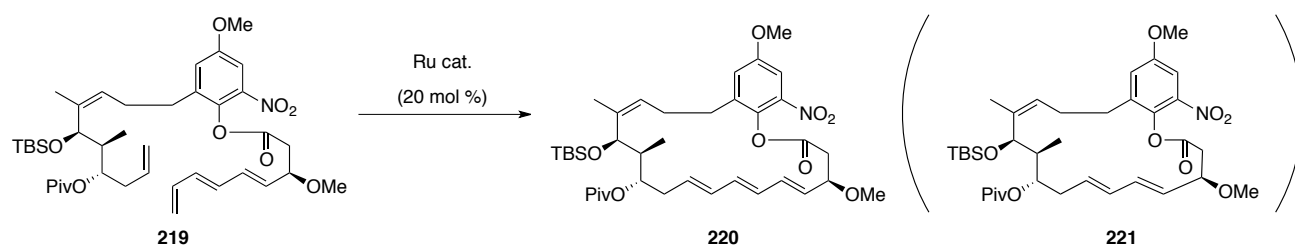


Table 4-1

entry	catalyst	additive (equiv)	solvent	time [h]	temp [°C]	yield [%] ^a
1	Grubbs I	1,4-benzoquinone (0.5)	CH ₂ Cl ₂	12	40	85
2	Grubbs I	1,4-benzoquinone (0.5)	toluene	12	40	84
3	Grubbs I analogue	1,4-benzoquinone (0.5)	CH ₂ Cl ₂	2	40	85
4	Hoveyda-Grubbs I	1,4-benzoquinone (0.5)	CH ₂ Cl ₂	15	40	80
5	Grubbs II	—	CH ₂ Cl ₂	24	rt	—

^a ¹H NMR yield

2. アシル転移/環拡大によるマクロラクタム骨格の構築

続いて、ニトロ基の還元に伴うアシル転移/環拡大反応を検討した (Scheme 4-8, Table 4-2)。まず、Porcoらの条件²⁵を参考に、接触還元条件でのニトロ基の還元を検討したが化学選択的な還元は困難であり、オレフィン部の還元も進行した複雑な混合物を与えた (entry 1)。Et₃N 被毒条件下でも同様の結果が得られ、また、ポリエチレンイミン担持型パラジウム触媒⁵¹を用いた場合には、反応は進行せず原料回収となった (entries 2-4)。

そこで、ニトロ基の還元に汎用される種々の金属塩試薬を用いた条件⁵²を検討したところ、SnCl₂•2H₂Oを用いた条件⁵³ (entries 7-8) で、ニトロ基選択的な還元とそれに伴うアシル転移が進行し、望みの 21 員環マクロラクタム構造を有するサイトトリエニン A コア骨格 **200** の構築に成功した。この時、TLC 上で高極性の副生成物が観測されたことから、フェニルエステル部の加水分解が推定されたため、SnCl₂ 無水物での還元を検討したところ、収率が向上し、収率 63% でマクロラクタムを得ることができた。

Scheme 4-8

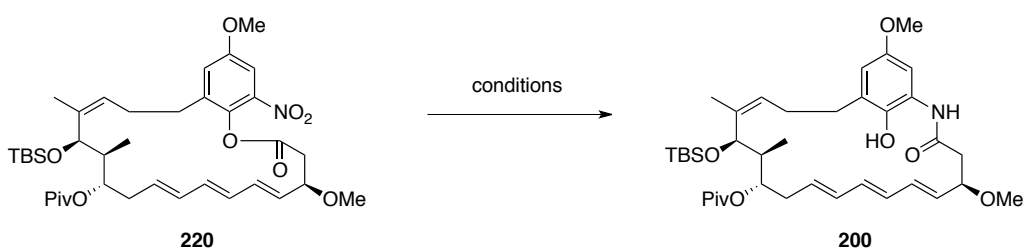


Table 4-2

entry	reagent	solvent	time [h]	yield [%] ^a
1	Pd/C, H ₂	THF	0.5	—
2	Pd/C, H ₂	THF/Et ₃ N = 5/1	0.5	—
3	Pd/C, H ₂	Et ₃ N	0.5	—
4	Pd/PEI, H ₂	THF	48	no reaction
5	NaBH ₄ , NiCl ₂ •6H ₂ O	THF/EtOH = 5/1	48	no reaction
6	Al, NiCl ₂ •6H ₂ O	THF	48	no reaction
7	SnCl ₂ •2H ₂ O	EtOH	12	39
8	SnCl ₂	EtOH	12	63

^aisolated yield

3. サイトトリエン A コア骨格 **200** の構造解析

合成したサイトトリエン A コア骨格 **200** およびマクロラクトン **220** の IR スペクトルを測定した。**220** の IR スペクトル (Figure 4-1, 上図, 赤) では、3200–3500 cm^{-1} 付近に OH および NH に由来する吸収が観測されたことから、転移の進行を示唆する結果が得られた。また、**220** の HMBC スペクトルを測定した ((Figure 4-1, 下図) ところ、アミドプロトンと C1、C19 および C21 位にクロスピークが観測された。加えて、ESI-MS 測定から、 $[\text{M}+\text{Cl}]^+$ に相当する m/z 704 のピークが観測された。以上の結果からも、期待した通り転移反応が進行していることが示唆された。

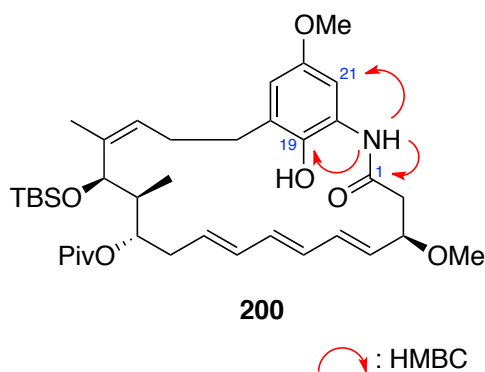
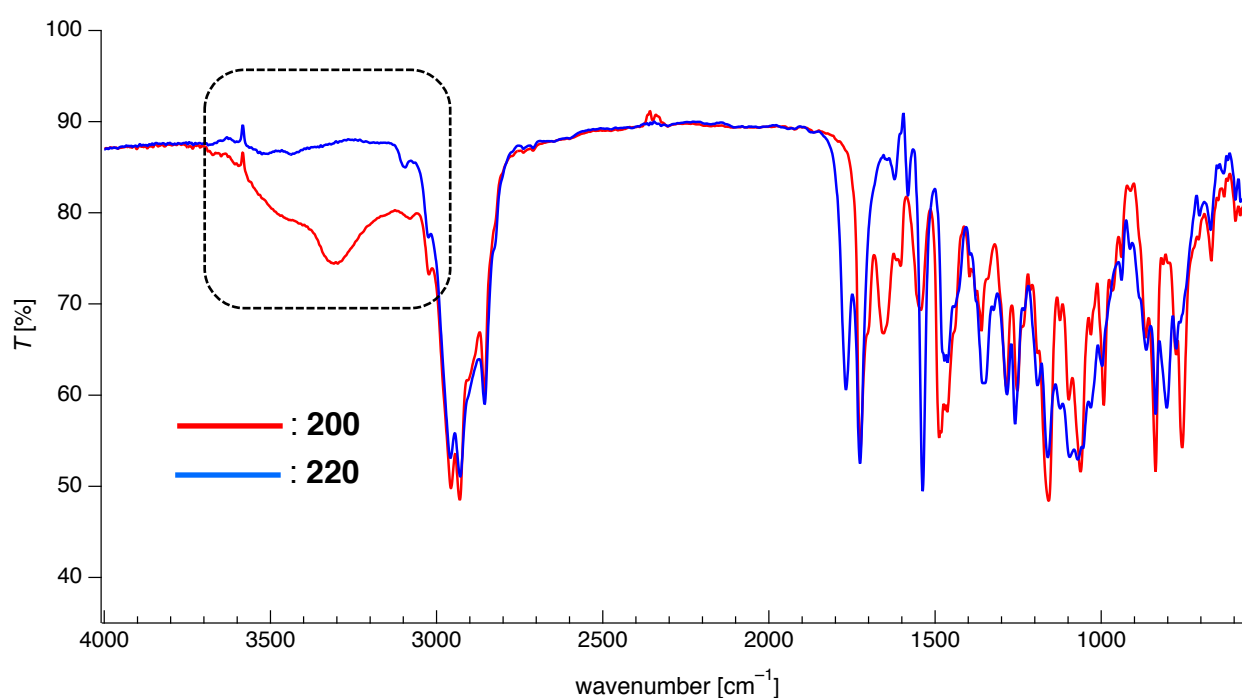


Figure 4-1. サイトトリエン A コア骨格 **200** およびマクロラクトン **220** の IR スペクトル (上図) と **200** の HMBC 相関 (下図, CDCl_3 , 500 MHz).

第五章 サイトトリエン A (22) の全合成に向けたフラグメント合成

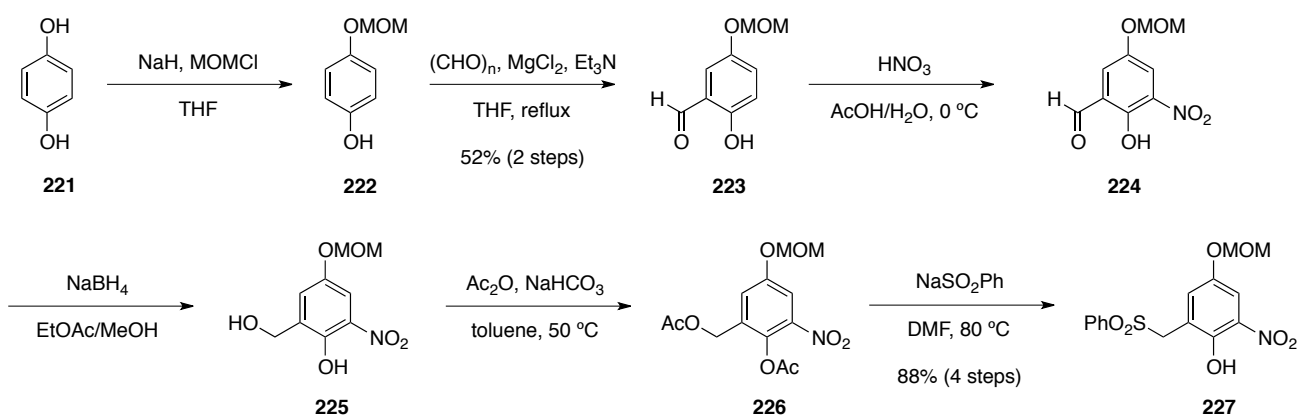
第一節 左右フラグメントの合成

1. 右翼部フラグメント 223 の合成

モデル基質を用いて確立したマクロ環構築法を適用し、サイトトリエン A の全合成を目指した。まず、右翼部ベンジルスルホンのフェノール性水酸基の保護基は、Krische らの報告^{1b}から、合成終盤におけるフェノール性水酸基のメトキシ基の除去は困難であると予想されたため、容易に除去可能な MOM 基に変更することとした。

ハイドロキノン (226) を出発物質として、片側の水酸基を MOM 基で保護した後、ホルミル化⁵⁴、ニトロ化を経てベンズアルデヒド誘導体 223 へと導いた (Scheme 5-1)。アルデヒド 223 を NaBH₄ で還元し、生じた水酸基のアセチル化とスルホニル基の導入によって、ベンジルスルホン 227 を良好な収率で合成した。

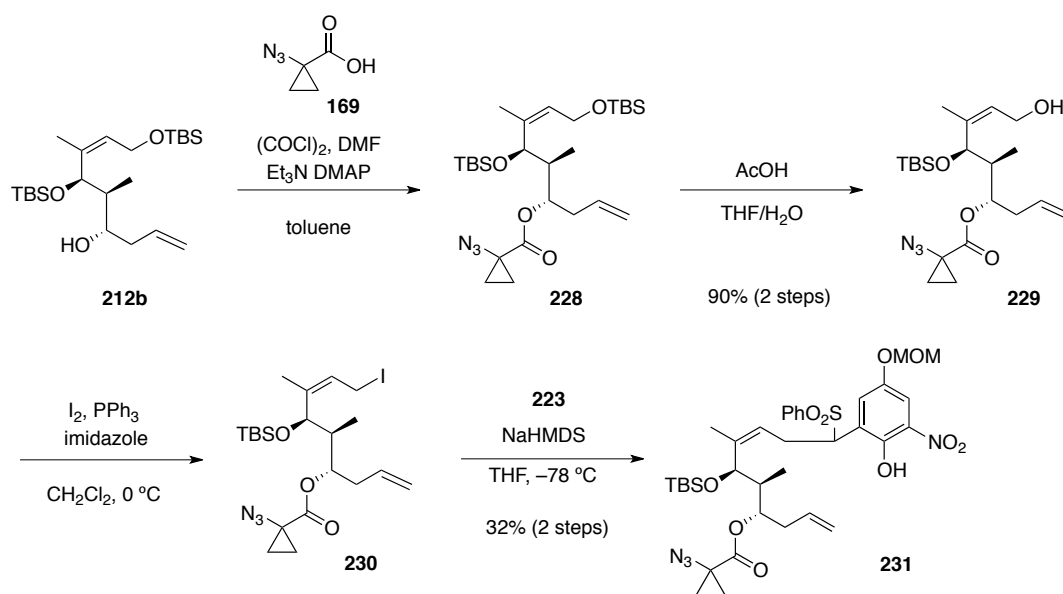
Scheme 5-1



2. 右翼部フラグメント 226 の合成とフラグメントカップリング

続いて、鍵中間体であるホモアリルアルコール 207b に対してシクロプロパンカルボン酸 168 を酸塩化物へと誘導したのち縮合した。選択的な TBS 基の除去と Appel 反応によりシクロプロパン側鎖を導入したヨウ化アリル 226 へと導いた。続いて左翼部 226 と右翼部 223 とをモデル基質と同様の条件でカップリングすることで、2 工程 32%収率で目的のカップリング体 227 を合成した (Scheme 5-2)。

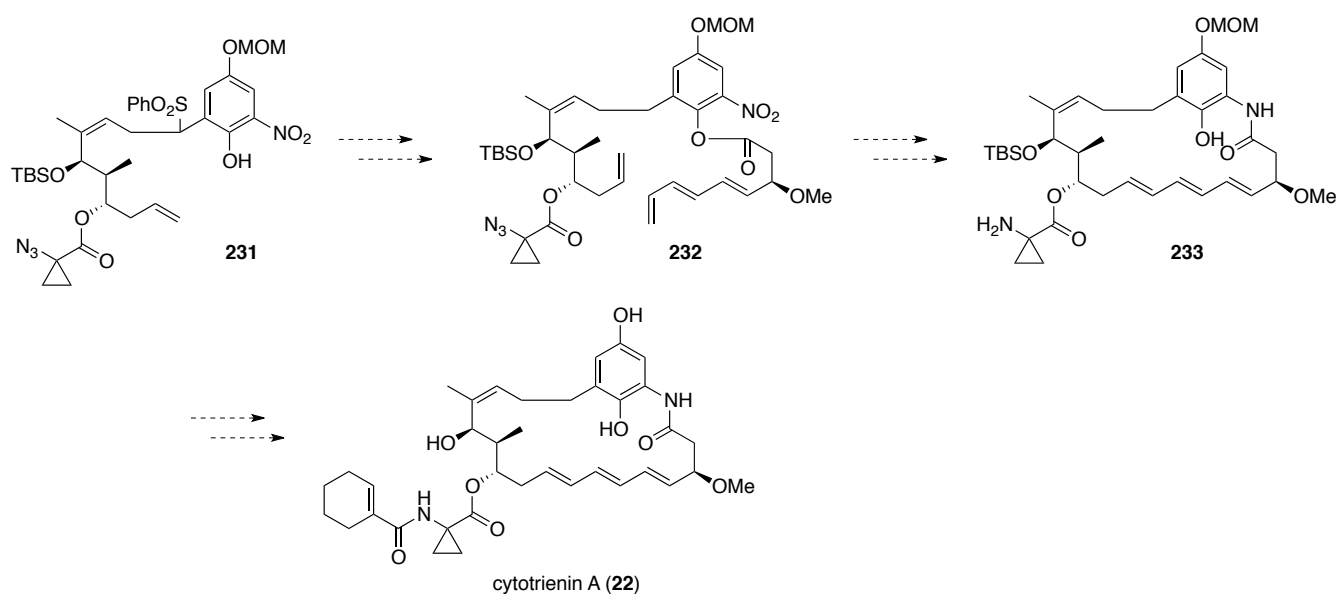
Scheme 5-2



第二節 今後の合成戦略

スルホン-アルキル化によりカップリング体 **231** の合成に成功したことから、今後は以下の合成計画をもとに検討する。すなわち、トリエンカルボン酸の導入後、確立した RCM に続く分子内アシル転移/環拡大反応によるマクロラクタム環コア骨格構築法を適用して **233** を合成する。さらに、側鎖の導入した後、全ての保護基を除去することでサイトトリエン A (**22**) の全合成を達成する (Scheme 5-3)。

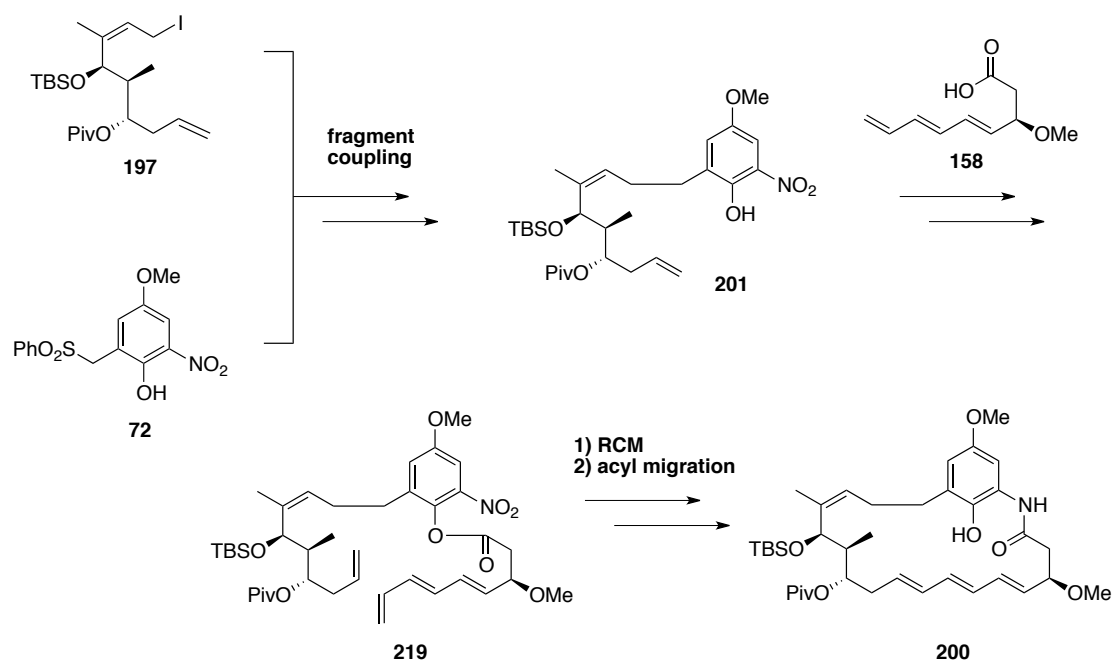
Scheme 5-3



結語

本研究では、白血病細胞選択的に強力なアポトーシス誘導作用を示すサイトトリエン A (**22**) の創薬研究への展開を見据え、短工程全合成経路の確立を目指した。

工程数を短縮するため、サイトトリエン A コア骨格構築の方法論としてフェニルエステル基質でのモノエン-トリエン間の RCM によるマクロラクトン合成と、続く分子内アシル転移/環拡大反応を鍵工程とする合成戦略を立案し、本方法論を用いることで極めて短工程でマクロラクタムコア骨格 (**200**) の構築に成功した。本基質における RCM は、従来のジエン型基質での RCM による環化と比較して顕著に高い収率で進行することを見出した。加えて、共役トリエンを基質とした RCM は著者の知る限り前例がなく、合成化学的にも意義があると考えられる。さらに、本合成戦略はサイトトリエン A (**22**) の全合成のみならず、側鎖部やフラグメントの変更により様々な誘導体合成にも応用が可能であると期待される。



実験の部

共通事項

1. 測定機器

NMR スペクトルは JEOL JNM-ECA-500 (500 MHz)、JEOL JMM-ECS-400 (400 MHz) または JEOL JNM-ECX-400P (400 MHz) を用いて測定した。¹H-NMR スペクトルの化学シフト値はテトラメチルシラン (Si(CH₃)₄: 0 ppm) を内部標準物質としたときの δ 値を ppm で表示した。¹³C-NMR スペクトルの化学シフト値は測定溶媒に由来するシグナル (CDCl₃: 77.0 ppm、DMSO-d₆: CD₃SOCD₃) を内部標準としたときの δ 値を ppm で表示した。シグナルの多重度は s: singlet、d: doublet、t: triplet、dd: double doublet、dt: double triplet、td: triple doublet、ddd: double double doublet、m: multiplet、br: broad の略号を用いて示した。スピン結合は *J* 値 (Hz) で表示した。シグナルの帰属は ¹H-¹H COSY および HSQC スペクトルに基づいて行った。

2. 各種クロマトグラフィー

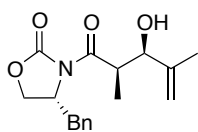
分析用薄層クロマトグラフィー (TLC) は Merck silica gel 60F₂₅₄ を使用した。順層シリカゲルカラムクロマトグラフィーには Kanto silica gel 60N (spherical, neutral, 63-210 μm) を使用した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーには Kanto silica gel 60N (spherical, neutral, 40-50 μm) を使用した。

3. 溶媒および試薬類

反応溶媒として用いたジエチルエーテル、THF、トルエンは Na/ベンゾフェノンにより蒸留したものを使用した。その他の汎用有機溶媒についてはモレキュラーシーブスで乾燥したものを使用した。試薬は特に記載がない限り、市販の一級または特級のをそのまま使用した。

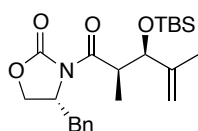
含水反応を除く反応は特に記載がない限り、全てアルゴン雰囲気下で行った。アルゴンガスは市販のをそのまま使用した。セライトろ過には Celite545 (関東化学) を使用した。

(R)-4-benzyl-3-((2R,3R)-3-hydroxy-2,4-dimethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (122)



A solution of (R)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (1.28 g, 5.50 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) was cooled to -78 °C, and Et₃N (1.07 mL, 7.70 mmol) was added followed by di-*n*-butylboron triflate (1.0 M in CH₂Cl₂, 5.5 mL, 5.50 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1.5 h. The mixture was re-cooled to -78 °C, and treated with freshly distilled methacrolein (500 μL, 6.05 mmol). The resultant solution was stirred for 40 min, warmed to 0 °C, and stirred 1.5 h further. Phosphate buffer (pH = 7.0) was added, extracted with CH₂Cl₂ and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in MeOH/ H₂O (1:1, 24 mL), the resultant solution cooled to 0 °C, 30% H₂O₂ (6.18 mL, 55.00 mmol) was added and the mixture stirred at 0 °C for 1 h. Excess H₂O₂ was decomposed at 0 °C by slow addition of 2.7 M Na₂S₂O₃, the resultant mixture was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/CHCl₃=2:1:9) to give **122** (1.37 g, 4.52 mmol, 82%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.20 (5H, m), 5.14 (1H, s), 4.99 (1H, s), 4.72 (1H, dd, *J* = 9.5, 7.5 Hz), 4.43 (1H, s), 4.27-4.19 (2H, m), 3.97 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.2 Hz), 3.28 (1H, dd, *J* = 13.4, 3.2 Hz), 2.93 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* = 13.4, 9.5 Hz), 1.74 (1H, s), 1.20 (3H, d, *J* = 7.2 Hz). The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁵.

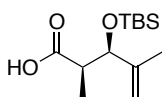
(R)-4-benzyl-3-((2R,3R)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (123)



A solution of **122** (1.29 g, 4.30 mmol) in DMF (17.2 mL) was treated with imidazole (878 mg, 12.90 mmol) and TBSCl (1.62 g, 10.75 mmol), heated to 50 °C and stirred for 22 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into brine and extracted with hexane/EtOAc=1:1 twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =5:1) to give **123** (1.72 g, 4.13 mmol, 96%) as a pale yellow solid. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.21 (5H, m), 4.94 (1H, s), 4.84 (1H, s), 4.57 (1H, td, *J* = 6.6, 3.2 Hz), 4.35 (1H, d, *J* = 6.9 Hz), 4.18-4.12 (2H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.28 (1H, dd, *J* = 13.5, 3.2 Hz), 2.77 (1H, dd, *J* = 13.7, 9.7 Hz), 1.72 (1H, s), 1.21 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (9H, s), 0.02 (3H, s), -0.01 (3H, s).

The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁵.

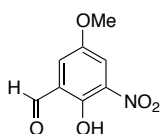
(2*R*,3*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylpent-4-enoic acid (**116**)



A solution of **123** (1.73g, 4.15 mmol) in THF/H₂O (3:1, 27.3 mL) was cooled to 0 °C and treated with 30% H₂O₂ (5.6 mL, 49.20 mmol) followed by LiOH·H₂O (516 mg, 12.30 mmol). The resultant mixture was stirred for 4 h at 0 °C and then quenched with 1.6 M Na₂S₂O₃. THF was removed under reduced pressure and the aqueous solution extracted with dichloromethane twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording the chiral auxiliary (656 mg, 90% recovery). The aqueous layer was acidified with 1 M HCl and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to give **116** (953 mg, 3.70 mmol, 90%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.95 (1H, s), 4.88 (1H, s), 4.33 (1H, d, *J* = 6.1 Hz), 2.64 (1H, dt, *J* = 13.4, 6.5 Hz), 1.70 (3H, s), 1.12 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.05 (3H, s), 0.01 (3H, s),

The spectrum data were identical with those reported previously.^{10a}

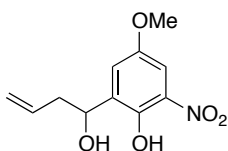
2-hydroxy-5-methoxy-3-nitrobenzaldehyde (**125**)



To a suspension of Cu(NO₃)₂·3H₂O (664 mg, 2.75 mmol) in Ac₂O (5.0 mL) at 0 °C was added a solution of **124** (761 mg, 5.00 mmol) in Ac₂O (5 mL, rinse 1 mL) dropwise under argon atmosphere. After stirring at 0 °C for 40 min, the mixture was warmed to room temperature and further stirred for 4 h. The reaction mixture was poured into 150 mL of water and the yellow precipitate was collected by filtration. The resulting precipitate was washed with water twice and cold EtOH, dried under reduce pressure to give **125** (848 mg, 4.30 mmol, 86%) as a yellow solid. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (1H, s), 10.45 (1H, s), 7.86 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 3.88 (3H, s)

The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁶.

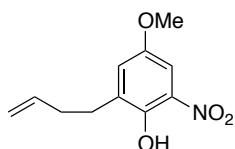
2-(1-hydroxybut-3-en-1-yl)-4-methoxy-6-nitrophenol (**126**)



A solution of **125** (98.6 mg, 0.50 mmol) and allyltrimethylsilane (1.00 mmol, 159 μL) in CH₂Cl₂ (10 mL) was cooled to -78 °C. BF₃·OEt₂ (0.50 mmol, 63 μL) was added dropwise, the resultant solution stirred for 4 h at same temperature. Then, the reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂ twice. The combined organic layer was washed brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc/CHCl₃=2:1:9) to give **126** (96 mg, 0.40 mmol, 79%) as a yellow solid. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.79 (1H, s), 7.44 (2H, q, *J* = 3.2 Hz), 5.90-5.80 (1H, m), 5.20 (2H, dd, *J* =

7.5, 6.6 Hz), 5.14-5.10 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.70 (1H, dt, $J = 13.9, 5.4$ Hz), 2.46-2.39 (1H, m), 2.35 (1H, d, $J = 4.5$ Hz); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 152.20, 146.94, 135.83, 133.88, 132.98, 124.19, 119.03, 104.60, 99.88, 67.68, 55.93, 41.46

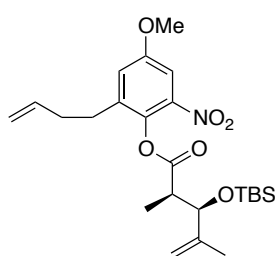
2-(but-3-en-1-yl)-4-methoxy-6-nitrophenol (**117**)



A solution of **126** (47.8 mg, 0.20 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.40 mL) was cooled to 0 °C. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (50 μL , 0.40 mmol) was added followed by triethylsilane (64 μL , 0.40 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred for 3 h. Then, the reaction mixture was quenched with brine/aq 1 M HCl= 3:1 solution and extracted with EtOAc twice.

The combined organic layer was washed brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc =6:1) to give **117** (41.0 mg, 0.18 mmol, 92%) as an orange solid. ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.76 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 5.89-5.81 (1H, m), 5.06-4.99 (2H, m), 3.81 (3H, s), 2.73-2.67 (1H, m), 2.80 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.39 (2H, dd, $J = 14.2, 7.6$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 151.69, 148.82, 137.34, 134.07, 132.88, 127.38, 115.47, 103.09, 55.79, 55.77, 32.98, 29.30

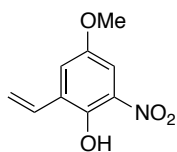
(2*R*,3*R*)-2-(but-3-en-1-yl)-4-methoxy-6-nitrophenyl 3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)-2,4-dimethylpent-4-enoate (**127**)



A solution of **117** (45.0 mg, 0.20 mmol) and **116** (56.9 mg, 0.22 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.70 mL) was cooled to 0°C under argon atmosphere. EDC (38.3 mg, 0.20 mmol) and DMAP (24.4 mg, 0.20 mmol) was added at same temperature. Then, the reaction mixture was warmed to room temperature, and stirred for 6 h. The reaction mixture was poured into 1 M HCl, and extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was washed with sat. NaHCO_3 and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

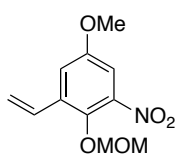
The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc =6:1) to give **127** (88 mg, 0.19 mmol, 95%) as a yellow oil. ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 5.83-5.76 (1H, m), 5.06-4.88 (1H, m), 4.30 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.84 (1H, s), 2.97 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.67-2.55 (1H, m), 2.32 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.81 (3H, s), 1.42 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.03 (3H, s); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.59, 156.58, 145.27, 142.44, 138.40, 136.79, 135.65, 121.61, 115.85, 114.32, 107.51, 59.94, 44.59, 33.52, 29.51, 18.19, 16.93, -4.66, -5.09

4-methoxy-2-nitro-6-vinylphenol (135)



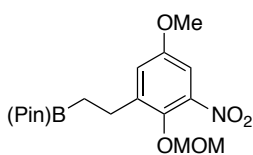
To a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (904 mg, 2.53 mmol) in THF (10 mL) was added to *t*-BuOK (283 mg, 2.53 mmol) at 0 °C, and stirred for 30 min at same temperature. The resulting mixture was warmed to room temperature and stirred 30 min further. Then **125** (202 mg, 1.02 mmol) was added to a reaction mixture and stirred at room temperature for 3h. Then, the reaction mixture was quenched with brine/ aq 1 M HCl= 2:1 solution at 0 °C and extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc =5:1) to give **135** (199 mg, 1.02 mmol, 100%) as an orange solid. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.84 (1H, s), 7.46 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.04 (1H, dd, *J* = 17.6, 11.1 Hz), 5.83 (1H, d, *J* = 17.7 Hz), 5.44 (1H, d, *J* = 11.0 Hz), 3.83 (1H, s) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 151.86, 147.93, 133.35, 130.15, 129.25, 123.16, 117.57, 105.23, 55.94

5-methoxy-2-(methoxymethoxy)-1-nitro-3-vinylbenzene (136)



A solution of **135** (488 mg, 2.50 mmol) in THF (5.1 mL) was cooled to 0 °C, and NaH (178.0 mg, 4.50 mmol) was added. The heterogeneous solution was stirred for 30 min and then chloromethyl methyl ether (285 μL, 3.75 mmol) was added same temperature. The reaction mixture was then warmed to room temperature, stirred for 2 h. The reaction mixture was quenched with sat. NaHCO₃ at 0 °C, extracted with EtOAc. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =6:1) to give **136** (591 mg, 2.47 mmol, 99%) as a yellow solid. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.21 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 17.7, 11.1 Hz), 5.80 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 5.46 (1H, d, *J* = 11.1 Hz), 4.98 (1H, s), 3.84 (1H, s), 3.53 (1H, s), 3.83 (1H, s) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.43, 145.68, 141.31, 135.00, 130.25, 130.23, 117.95, 117.93, 116.53, 108.58, 101.15, 101.13, 57.80, 55.94

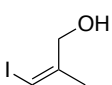
2-(5-methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-nitrophenethyl)-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (134)




To a solution of [Ir(cod)Cl]₂ (5.4 mg, 8.1 μmol), 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane (6.7 mg, 0.017 mmol), toluene:1,2-dichloroethane =1:1 (320 μL) under argon at room temperature. Then 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (117 μL, 0.81 mmol) was added followed by **136** (77.3 mg, 0.32 mmol). The resulting solution was stirred for 2 h. The reaction was quenched with MeOH (200 μL). After gas evolution ceased, brine was added and extracted with EtOAc three times. The organic layer was dried over

Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1) to give **134** (111 mg, 0.30 mmol, 93%) as a yellow oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 5.00 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.55 (3H, s), 2.82 (2H, t, *J* = 8.2 Hz), 1.23 (12H, d, *J* = 4.8 Hz), 1.13 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.32, 145.00, 142.43, 141.89, 120.39, 106.56, 101.29, 83.22, 57.53, 55.81, 24.77, 24.43

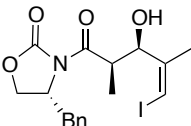
(Z)-3-iodo-2-methylprop-2-en-1-ol (**137**)

 **133** (1.12 g, 20.00 mmol) was added to a suspension of CuI (380.9 mg, 2.00 mmol) in THF (20 mL). The resulted solution was cooled to -15 °C and stirred for 30 min, then a solution of MeMgBr (3.0 M in Et₂O, 13.3 mL, 40 mmol) was added to a reaction mixture over 20 min and the stirring was continued for 1h at -10 °C. A solution of I₂ (6.09 g, 24.00 mmol) in Et₂O : THF =1:1 (10.6 mL) was added to a reaction mixture, then stirred at room temperature for 1h. The reaction mixture was poured into sat. NH₄Cl and extracted with Et₂O three times. The combined organic layer was washed with 0.1 M HCl, 10% Na₂SO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/CH₂Cl₂ =1:1) to give **137** (2.77 g, 14.00 mmol, 70%) as a light yellow oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.99 (1H, s), 4.25 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.99 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.64 (1H, d, *J* = 6.2 Hz) The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁷.

(Z)-3-iodo-2-methylacrylaldehyde (**132**)

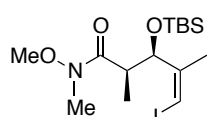
 A solution of **137** (396 mg, 2.00 mmol) in CH₂Cl₂ (13.3 mL) was added MnO₂ (3.48 g, 40.00 mmol) and stirred for 4.5 h at room temperature. The reaction mixture was filtered through Celite and rinsed with CH₂Cl₂ twice. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give **132** (347 mg 1.77 mmol, 89%) as a light yellow solid. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.78 (1H, s), 7.46 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 1.90 (1H, d, *J* = 1.6 Hz) The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁷.

(R)-4-benzyl-3-((2R,3R,Z)-3-hydroxy-5-iodo-2,4-dimethylpent-4-enoyl)oxazolidin-2-one (**138**)

 A solution of (*R*)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (433 mg, 1.86 mmol) in CH₂Cl₂ (4.3 mL) was cooled to -78 °C, and Et₃N (362 μL, 2.60 mmol) was added followed by di-*n*-butylboron triflate solution (1.0 M in CH₂Cl₂, 2.05 mL, 2.05 mmol) dropwise. The reaction

mixture was warmed to room temperature, stirred for 1.5 h, cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, then a solution of **132** (400 mg, 2.04 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL, rinse 2 mL) was added via cannula. The resultant mixture was warmed to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirred 3 h further. Phosphatebuffer (pH = 7) was added, and extracted with CH_2Cl_2 , and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in MeOH/ H_2O (1:1, 8.1 mL), the resultant solution cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30% H_2O_2 (2.1 mL, 18.60 mmol) was added and the mixture stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h. Excess H_2O_2 was decomposed at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ by slow addition of 10% Na_2SO_3 , the resultant mixture was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc = 5:1) to give **138** (655 mg, 1.53 mmol, 82%) as a colorless oil. ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.19 (5H, m), 6.43 (1H, s), 4.73-4.67 (1H, m), 4.51 (1H, s), 4.28-4.20 (2H, m), 4.00 (1H, td, $J = 7.1, 3.9$ Hz), 3.26 (1H, dd, $J = 13.5, 3.4$ Hz), 3.17 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 13.5, 9.4$ Hz), 1.81 (3H, s), 1.18 (3H, d, $J = 7.0$ Hz) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.49, 152.59, 147.01, 134.82, 129.39, 128.92, 127.40, 75.60, 75.54, 66.12, 54.96, 41.16, 37.56, 20.91, 12.53

(2*R*,3*R*,*Z*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-iodo-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethylpent-4-enamide (**131**)

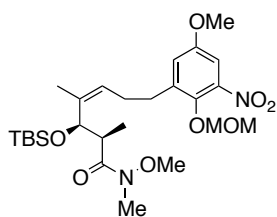


N,O-Dimethylhydroxylamine (390.2 mg, 4.00 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) was cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and a solution of trimethylaluminum in toluene (2.0 M, 2.0 mL, 4.00 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 30 min and then cooled to $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, solution of **138** (429.3 mg,

1.00 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL, rinse 0.5 mL) was added via cannula. The mixture was stirred for 2 h and poured into a mixture of EtOAc (10 mL) and aq sat. Rochell salt. The mixture was stirred vigorously for 1 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc twice. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. A colorless oil was obtained and was used next step without further purification.

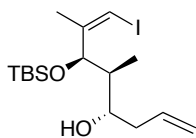
A solution of the crude mixture in DMF (3.3 mL) was treated with imidazole (170.2 mg, 2.50 mmol) and TBSCl (301.4 mg, 2.00 mmol), heated to $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirred for 14.5 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into brine:1 M HCl = 1:1 and extracted with hexane/EtOAc = 1:1 twice. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc = 9:1 to 4:1) to give **131** (421.9 mg, 0.99 mmol, 2 steps 99%) as a colorless oil. ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (1H, s), 4.31 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.12 (4H, s), 1.79 (3H, d, $J = 0.9$ Hz), 1.18 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.89 (9H, s), 0.06 (3H, s), -0.02 (3H, s) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 175.16, 148.73, 79.20, 78.81, 61.59, 40.60, 32.09, 25.77, 25.70, 19.49, 18.15, 14.30, -4.96, -5.18

(2*R*,3*R*,*Z*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-7-(5-methoxy-2-(methoxymethoxy)-3-nitrophenyl)-*N*,2,4-trimethylhept-4-enamide (**140**)



134 (48.0 mg, 0.20 mmol) and **131** (42.7 mg, 0.10 mmol) dissolved in degassed DMF (400 μ L). Anhydrous K_3PO_4 (63.7 mg, 0.30 mmol) was added followed by $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (8.2 mg, 0.01 mmol). The resulting mixture was stirred under argon at 50 $^\circ C$ for 3 h. The reaction mixture was poured into brine, extracted with hexane:EtOAc = 1:1 three times. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1) to give **140** (16.4 mg 0.03mmol, 30%) as a brown oil. ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 5.37 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 4.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.82 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.09 (4H, s), 2.68 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 2.35-2.23 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.17 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.88 (9H, s), 0.05 (3H, s), -0.06 (3H, s)

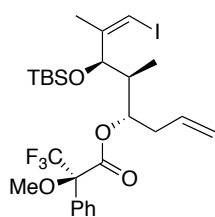
(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-iodo-5,7-dimethylocta-1,7-dien-4-ol (**155**)



A solution of **131** (427.4 mg, 1.00 mmol) in THF (6.7 mL) was cooled to -78 $^\circ C$, and DIBAL (1.0 M in toluene, 1.4 mL, 1.40 mmol) was added. The solution was stirred for 1.5 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with MeOH (1.0 mL) at -78 $^\circ C$. The mixture was warmed to 0 $^\circ C$, diluted with Et_2O (20 mL), and stirred vigorously with aq sat. Rochelle's salt until two clear phases were obtained. The mixture was separated and the aqueous layer was extracted with Et_2O three times. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The colorless oil was obtained and was used next step without further purification.

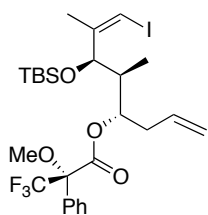
The crude aldehyde **156** (0.47 mmol) was dissolved in CH_2Cl_2 (6.7 mL) and cooled to -78 $^\circ C$. After 5 min, Me_2AlCl (1.0 M in hexane, 1.2 mL, 1.20 mmol) was added dropwise and stirred at same temperature for 5 min. Then, allyltrimethylsilane (230 μ L, 1.41 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at same temperature for 15 min. The reaction mixture was quenched with MeOH and warmed to room temperature. Resulting mixture was poured into sat. NH_4Cl and extracted with $CHCl_3$ three times. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 20:1) to give **155** (172 mg, 0.42 mmol, 89% 2 steps) as a white solid. ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5.99 (1H, s), 5.98-5.83 (1H, m), 5.18-5.13 (2H, m), 4.59 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.53 (1H, s), 2.44 (2H, dt, $J = 13.6, 1.9$ Hz), 2.12 (1H, dt, $J = 16.1, 7.1$ Hz), 1.96-1.89 (4H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.04 (3H, s) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ 148.55, 135.23, 117.91, 77.75, 75.20, 71.69, 43.53, 38.58, 25.80, 20.32, 18.04, 11.33, -4.61, -4.95

(R)-(4S,5S,6R,Z)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy)-8-iodo-5,7-dimethylocta-1,7-dien-4-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (163)



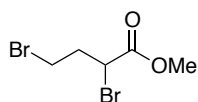
To a solution of **155** (10 mg, 0.024 mmol,) in CH₂Cl₂ (120 μL) was added DMAP (5.9 mg, 0.048 mmol) and (*S*)-(+)-MTPACl (7 μL, 0.036 mmol) at 0 °C and stirred at same temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1 to 4:1) to give **163** (15 mg, 0.024 mmol, quant) as a colorless oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.35 (5H, m), 6.06 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 5.78-5.68 (1H, m), 5.14-5.05 (2H, m), 4.87 (1H, d, *J* = 11.3 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 3.51 (1H, s), 2.49 (1H, dd, *J* = 15.0, 4.3 Hz), 2.34 (1H, dt, *J* = 16.8, 7.5 Hz), 2.16-2.11 (1H, m), 2.01 (3H, d, *J* = 1.1 Hz), 0.88-0.86 (11H, m), 0.12 (3H, s), 0.05 (3H, s)

(S)-(4S,5S,6R,Z)-6-((tert-butyldimethylsilyloxy)-8-iodo-5,7-dimethylocta-1,7-dien-4-yl 3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoate (164)



164 (15 mg, 0.024 mmol, quant, a colorless oil) was prepared from **155** (10 mg, 0.024 mmol) as described for the preparation **163** using (*R*)-(-)-MTPACl instead of (*S*)-(+)-MTPACl. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.36 (5H, m), 6.08 (1H, d, *J* = 1.4 Hz), 5.58-5.47 (1H, m), 4.99 (1H, dd, *J* = 17.2, 1.4 Hz), 4.87 (2H, ddd, *J* = 15.0, 8.2, 5.4 Hz), 4.23 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 3.54 (1H, s), 2.44 (1H, dd, *J* = 14.3, 5.7 Hz), 2.34-2.26 (1H,m), 2.20-2.16 (1H, m), 2.00 (3H, d, *J* = 1.4 Hz), 1.04 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.89 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.06 (3H, s)

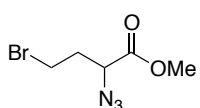
methyl 2,4-dibromobutanoate (166)



γ-butyrolactone (**165**) (13.3 mL, 175 mmol) and PBr₃ (0.3 mL) were combined at 100 °C. Bromine (9.5 mL, 184 mmol) was added dropwise to the stirred solution. PBr₃ (0.2 mL) was added and the solution was stirred for 2 h at 100 °C. After cooling to room temperature, the flask was sparged with argon, MeOH (70 mL, 1.75 mol) and *p*-toluenesulfonic acid (1.66 g, 8.75 mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 50 °C for 21 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with sat. NaHCO₃ and brine. The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by vacuum distillation (15 mmHg, 99.5-104.0 °C) to give **166** (41.3 g, 159 mmol 91%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz), 3.81 (3H, s) 3.55 (2H, t, *J* = 6.2 Hz), 2.55-2.49 (2H, m)

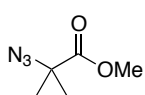
The spectrum data were identical with those reported previously³⁹.

methyl 2-azido-4-bromobutanoate (167)



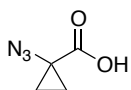
To a solution of **166** (41.30 g, 159.0 mmol) in DMF (80 mL) was added NaN₃ (10.34 g, 159.0 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with H₂O and extracted with Et₂O three times. The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 30:1 to 10:1) to give **167** (30.96 g, 139.5 mmol, 88%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.24 (1H, dd, *J* = 9.5, 4.4 Hz), 3.83 (3H, s) 3.56-3.46 (2H, m), 2.23-2.14 (1H, m), 2.38-2.30 (1H, m) The spectrum data were identical with those reported previously³⁹.

methyl 1-azidocyclopropanecarboxylate (168)



To a solution of **167** (7.00 g, 31.50 mmol) in DMF (315 mL) was added DBU (6.1 mL, 41.00 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 12 h. The reaction mixture was diluted with sat. NH₄Cl and extracted with hexane:EtOAc = 2:1 three times. The organic extract was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc =10:1) to give **168** (2.91 g, 20.61 mmol, 65%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (3H, s) 1.48 (2H, dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz), 1.22 (2H, dd, *J* = 8.1, 4.9 Hz) The spectrum data were identical with those reported previously³⁹.

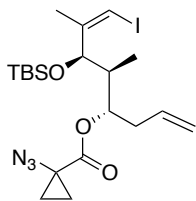
1-azidocyclopropanecarboxylic acid (169)



To a solution of **168** (1.76 g, 12.5 mmol) in THF (12.5 mL) was added 3 M KOH (8.3 mL, 25.0 mmol) at 0 °C and the mixture was stirred for 12 h. The reaction mixture was extracted with CH₂Cl₂ twice. The aqueous layer was acidified with 1 M HCl and re-extracted with EtOAc three times. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure to give **169** (1.51 g, 11.9 mmol, 95%) as a white solid. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (2H, dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz), 1.31 (2H, dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz) The spectrum data were identical with those reported previously^{11b}.

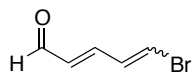
(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-8-iodo-5,7-dimethylocta-1,7-dien-4-yl

1-azidocyclopropanecarboxylate (**154**)



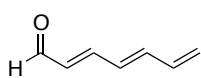
To a solution of **169** (381 mg, 3.00 mmol) and DMF (23 μ L, 0.30 mmol) in toluene (3 mL) was added oxalyl chloride (205 μ L, 2.40 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1 h at room temperature. Meanwhile, in the separated flask, DMAP (37 mg, 0.30 mmol) and Et₃N (0.84 mL, 6.00 mmol) was added **155** (410 mg, 1.00 mmol) in CH₂Cl₂ (3.3 mL). The **169** solution was added via cannula to **155** solution at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1.5 h at same temperature before being quenched with phosphatebuffer (pH = 7). The resulting mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1) to give **154** (515 mg, 0.99 mmol, 99%) as a brown oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.02 (1H, d, *J* = 1.3 Hz), 5.77-5.67 (1H, m), 5.14-5.05 (2H, m), 4.76-4.72 (1H, m), 4.26 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 13.8, 5.0 Hz), 2.38-2.29 (1H, m), 2.16-2.11 (1H, m), 1.96 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.44 (2H, t, *J* = 2.8 Hz), 1.17 (2H, t, *J* = 3.4 Hz), 1.03 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.89 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.03 (3H, s) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.81, 148.6, 134.04, 117.71, 77.47, 75.79, 75.47, 42.73, 41.02, 34.16, 25.73, 19.29, 18.03, 16.75, 16.69, 10.73, -4.35, -4.89

(2*E*)-5-bromopenta-2,4-dienal (**173**)



To a solution of triphenylphosphine (39.3 g, 150 mmol) in CH₂Cl₂ (500 mL) was added bromine at 0 °C. **172** (17.0 g, 125 mmol) was immediately added in one portion and resulting suspension was stirred at room temperature for 10 h. The dark red-brown solution was filtered through a pad of silica gel and washed with hexane:EtOAc = 4:1, filtrate was concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) to give **173** (15.7 g, 97.5 mmol, *E/Z*= 3:1, 65%) as a yellow solid. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.05-6.90 (3H, m), 6.20 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz) The spectrum data were identical with those reported previously⁴¹.

(2*E*,4*E*)-hepta-2,4,6-trienal (**159**)

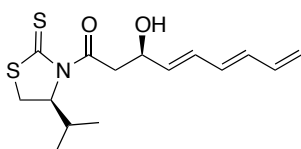


To a suspension of **172** (1.00 g, 7.34 mmol) in THF (20 mL) was added DMAP (0.73 mmol, 90 mg) and Et₃N (0.73 mmol, 100 μ L). The resulting mixture was cooled to -30 °C and TMSCl (930 μ L, 7.34 mmol) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred for 5 h at same temperature. Then vinylmagnesium chloride (1.32 M in THF, 5.56 mL, 7.34 mmol) was added dropwise and stirred for 1.5 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with 3 M HCl and the resulting biphasic mixture was

vigorously stirred for 30 min at room temperature. The resulting mixture was extracted with Et₂O three times and washed with brine. Combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 15:1) to give **159** (572 mg, 5.29 mmol, 72%) as a yellow oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (1H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.14 (1H, dd, *J* = 15.1, 11.1 Hz), 6.68 (1H, dd, *J* = 14.9, 10.7 Hz), 6.52-6.43 (2H, m), 6.19 (1H, dd, *J* = 15.1, 8.0 Hz), 5.52 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 5.43 (1H, d, *J* = 10.4 Hz)

The spectrum data were identical with those reported previously³⁸.

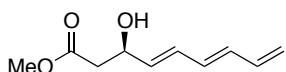
(*R*,4*E*,6*E*)-3-hydroxy-1-((*S*)-4-isopropyl-2-thioxothiazolidin-3-yl)nona-4,6,8-trien-1-one (**179**)



To a solution of *N*-acetyl (*S*)-isopropyl-1,3-thiazolidine-2-thione (678 mg, 3.33 mmol) in CH₂Cl₂ (33 mL) was added TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 3.33 mL, 3.33 mmol) followed by *i*-Pr₂NEt (580 μL 3.33 mmol) at 0°C and the mixture was stirred

for 40 min. Then, the reaction mixture was cooled to -78°C, **159** (324 mg, 3.00 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL, rinsed with 2 mL) was added via cannula and stirred at same temperature for 12 h. The reaction mixture was quenched with sat. NH₄Cl aq. and extracted with EtOAc three times. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1 to 4:1) to give **179** (551 mg, 1.77 mmol, 59%) as a yellow oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.39-6.21 (4H, m), 5.78 (1H, dd, *J* = 15.0, 5.8 Hz), 5.23 (1H, d, *J* = 15.3 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 4.74 (1H, br), 3.65 (1H, dd, *J* = 17.5, 3.1 Hz), 3.52 (1H, dd, *J* = 11.4, 8.1 Hz), 3.34 (1H, dd, *J* = 17.5, 8.8 Hz), 3.04 (1H, d, *J* = 11.4 Hz), 2.94 (1H, s), 2.36 (1H, dd, *J* = 13.5, 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, *J* = 7.0 Hz); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.94, 172.25, 136.71, 134.05, 133.90, 132.10, 130.51, 117.75, 71.37, 71.29, 68.34, 68.28, 45.16, 30.77, 30.61, 19.02, 17.75

(*R*,4*E*,6*E*)-methyl 3-hydroxynona-4,6,8-trienoate (**180**)

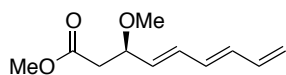


To a solution of **179** (521 mg, 1.67 mmol) in MeOH (33 mL) was added K₂CO₃ (69 mg, 0.50 mmol). The resulting suspension was stirred for 6 h before quenched with 1 M HCl.

The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times and washed with brine. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The pale yellow oil was obtained and was used next step without further purification. In smaller scale (0.10 mmol) reaction, purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 8:1) to give spectroscopically pure **180** (16 mg, 0.088 mmol 88%) as a light yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.40-6.18 (4H, m), 5.73 (1H, dd, *J* = 15.2, 6.3 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 16.6

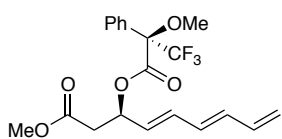
(Hz), 4.61 (1H, s), 3.72 (3H, s), 2.96 (1H, s), 2.62-2.52 (2H, m); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 172.54, 136.67, 134.12, 133.88, 131.96, 130.75, 117.91, 68.43, 51.84, 41.14

(*R,4E,6E*)-methyl 3-methoxynona-4,6,8-trienoate (**181**)



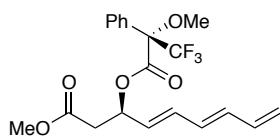
To a solution of crude **180** (1.67 mmol) in CH₂Cl₂ (16 mL) was added DTBMP (1.29 g, 6.27 mmol) and MeOTf (633 μL, 5.77 mmol). The resulting mixture was refluxed for 14 h and cooled to room temperature, quenched with MeOH. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ three times and washed with sat. NaHCO₃ twice. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (hexane:EtOAc = 10:1) to give **181** (196 mg, 1.00 mmol, 60%, 2 steps) as a light yellow oil. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.42-6.22 (4H, m), 5.57 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.8 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 5.13 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 4.12-4.06 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.63 (1H, dd, *J* = 15.1, 8.2 Hz), 2.47 (1H, dd, *J* = 15.3, 5.2 Hz) ; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.21, 136.57, 134.23, 133.04, 132. 20, 131.76, 118.10, 78.24, 56.45, 51.67, 40.87

(*R,4E,6E*)-methyl 3-(((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)nona-4,6,8-trienoate (**182**)



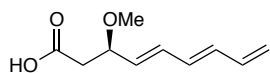
To a solution of **181** (4.0 mg, 0.022 mmol,) in CH₂Cl₂ (440 μL) was added DMAP (5.4 mg, 0.044 mmol) and (*S*)-(-)-MTPACl (7 μL, 0.033 mmol) at 0 °C and stirred at same temperature for 1 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂, washed with water twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:EtOAc = 4:1) to give **177** (8.5 mg, 0.021 mmol, 97%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.38 (5H, m) 6.48-6.15 (4H, m) 5.98-5.93 (1H, m), 5.69 (1H, dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 16.2 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.59 (3H, s), 3.52 (3H, d, *J* = 0.9 Hz), 2.78 (1H, dd, *J* = 16.0, 8.9 Hz), 2.64 (1H, dd, *J* = 16.0, 4.8 Hz)

(*R,4E,6E*)-methyl 3-(((*S*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)nona-4,6,8-trienoate (**183**)



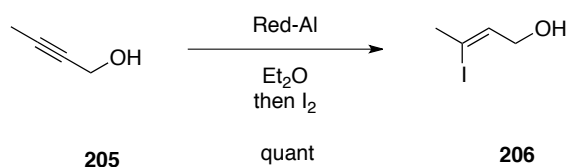
183 (10.4 mg, 0.026 mmol, 96%, a colorless oil) was prepared from **181** (5.0 mg, 0.027 mmol) as described for the preparation **182** using (*R*)-(+)-MTPACl instead of (*S*)-(-)-MTPACl. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.38 (5H, m) 6.40-6.10 (4H, m) 5.95-5.90 (1H, m), 5.57 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.6 Hz), 5.29 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 3.68 (3H, s), 3.54 (3H, s), 2.82 (1H, dd, *J* = 16.4, 9.2 Hz), 2.36 (1H, dd, *J* = 16.3, 4.4 Hz),

(R,4E,6E)-3-methoxynona-4,6,8-trienoic acid (158)



To a solution of **181** (267 mg, 1.36 mmol) in MeCN/H₂O (6% H₂O, 6.8 mL) was added LiI (13.60 mmol, 1.82 g) and Et₃N (4.08 mmol, 570 μL). The resulting mixture was refluxed for 2 h and cooled to room temperature, quenched with aq. sat. NaHCO₃. The resulting biphasic mixture was vigorously stirred for 5 min, extracted with CHCl₃ once. The aqueous layer was acidified to pH 1 with 1 M HCl and extracted with CHCl₃ three times. Combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by column chromatography (MeOH:CHCl₃ = 15:1) to give **158** (237 mg, 1.30 mmol, 96%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.19-6.40 (4H, m), 5.57 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz), 5.26 (1H, d, *J* = 16.7 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 4.09 (1H, dt, *J* = 8.1, 4.9 Hz), 2.65 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.3 Hz), 2.54 (1H, dd, *J* = 15.5, 4.9 Hz); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 176.14, 136.57, 134.56, 133.50, 131.63, 131.58, 118.32, 78.05, 56.46, 40.85

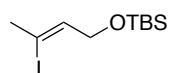
(Z)-3-iodobut-2-en-1-ol (206)



206 was prepared according to the reported procedures¹².

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.76-5.79 (1H, s), 4.16-4.18 (2H, m), 2.54 (3H, d, *J* = 1.6 Hz), 1.57-1.61 (2H, m)

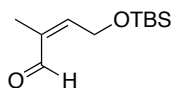
(Z)-tert-butyl((3-iodobut-2-en-1-yl)oxy)dimethylsilane (207)



A solution of **206** (11.88 g, 60 mmol) in DMF (60 mL) was cooled to 0 °C, imidazole (8.17 g, 120 mmol) and TBSCl (10.85 g, 72 mmol) were added and stirred at same temperature for 4 h. The reaction mixture was poured into brine and extracted with Et₂O twice. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =30:1) to give **207** (18.73 g, 60 mmol, quant) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (1H, m), 4.18 (1H, m), 2.51 (3H, m), 0.91 (9H, s), 0.09 (6H, s)

The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁰.

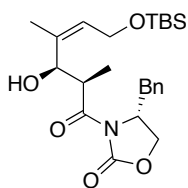
(Z)-4-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-2-methylbut-2-enal (**204**)



To a solution of *t*-BuLi (25 mL, 40.00 mmol) in Et₂O (90 mL) was added solution of vinyl iodide **207** (6.25 g, 20.00 mmol) in Et₂O (10 mL) via cannula at -116 °C. After stirring for 1 min, DMF (5.42 mL, 70.00 mmol) was added and further stirred for 5 min at same temperature. Then the reaction mixture was quenched with sat. aq. NH₄Cl and extracted with Et₂O three times. Combined organic layer were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc =10/1 to 5/1) to give **204** (4.05 g, 18.89 mmol, 94%) as a pale yellow oil. ; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.14 (1H, s), 6.50 (1H, m), 4.66 (2H, d, J = 6.4 Hz), 1.82 (3H, s), 0.92 (9H, s), 0.10 (6H, s)

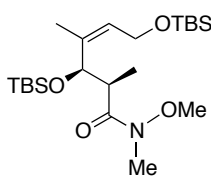
The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁰.

(R)-4-benzyl-3-((2R,3R,Z)-6-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)-3-hydroxy-2,4-dimethylhex-4-enoyl)oxazolidin-2-one (**210**)



A solution of (*R*)-(-)-4-benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinone (4.85 g, 20.78 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was cooled to -78 °C, and di-*n*-butylboron triflate (1.0 M in CH₂Cl₂, 21.0 mL, 20.78 mmol,) was added followed by *i*-Pr₂NEt (4.94 mL, 28.34 mmol). The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. The mixture was re-cooled to -78 °C, and treated with aldehyde **199** (4.05 g, 18.89 mmol). The resultant solution was stirred for 8 h at same temperature. Then the reaction mixture was quenched with phosphate buffer (pH = 7.0), extracted with CH₂Cl₂ three times and the organic layer was concentrated under reduced pressure. The residue was then dissolved in MeOH/ H₂O (1:1, 90 mL), the resultant solution cooled to 0 °C, 30% H₂O₂ (5.00 mL, 44.00 mmol) was added and the mixture stirred at 0 °C for 1 h. Excess H₂O₂ was decomposed at 0 °C by slow addition of aq. sat. Na₂S₂O₃, the resultant mixture was extracted with EtOAc three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane/EtOAc =5/1) to give **204** (7.29 g, 16.29 mmol, 86%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.27 (3H, m), 7.21-7.19 (2H, m), 5.46 (1H, t, J = 6.0 Hz), 4.67-4.62 (2H, m), 4.35-4.31 (1H, m), 4.23-4.17 (3H, m), 4.06-4.01 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J = 13.5, 3.2 Hz), 2.88 (1H, d, J = 4.0 Hz), 2.77 (1H, dd, J = 13.3, 9.6 Hz), 1.80 (3H, s), 1.34 (3H, d, J = 7.0 Hz), 0.90 (9H, s), 0.09 (6H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 175.69, 152.92, 137.09, 135.08, 129.40, 128.93, 128.43, 127.37, 71.99, 66.08, 59.51, 55.25, 41.65, 37.68, 25.95, 19.69, 18.33, 13.09, -5.18

(2*R*,3*R*,*Z*)-3,6-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-*N*-methoxy-*N*,2,4-trimethylhex-4-enamide (**203**)

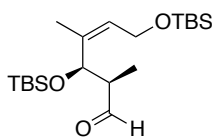


N,*O*-Dimethylhydroxylamine (4.70 g, 48.15 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was cooled to 0 °C, and trimethylaluminum (ca. 1.8 M in toluene, 27.0 mL, 48.15 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 1 h and then cooled to 0 °C, solution of **210** (7.19 g, 16.05 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL, rinse 10 mL) was added via cannula. The mixture was stirred for 2.5

h and poured into a mixture of Et₂O (200 mL) and sat. aq. Rochelle's salt until two clear phases were obtained. The mixture was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O three times. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. A colorless oil was obtained and was used next step without further purification.

A solution of the crude mixture in DMF (54 mL) was treated with imidazole (3.82 g, 56.18 mmol) and TBSCl (7.26 g, 48.15 mmol), heated to 50 °C, and stirred for 12 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into brine and extracted with hexane/EtOAc =4/1 three times. The organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =20/1) to give **203** (5.91 g, 13.26 mmol, 2 steps 83%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.27 (1H, br), 4.45 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 4.35 (1H, dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz), 4.00-4.05 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.19 (1H, br), 3.08 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.20 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.89 (18H, s), 0.08 (3H, s), 0.06 (6H, s), 0.03 (3H, s)

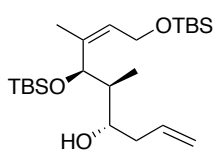
(2*R*,3*R*,*Z*)-3,6-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,4-dimethylhex-4-enal (**211**)



To a solution of **203** (446 mg, 1.00 mmol) in THF (5 mL) was cooled to -78 °C, and DIBAL (1.0 M in toluene, 1.4 mL, 1.40 mmol) was added. The solution was stirred for 4 h at same temperature. The reaction mixture was quenched with MeOH at -78 °C. The mixture was

warmed to 0 °C, diluted with Et₂O (20 mL), and stirred vigorously with sat. aq. Rochelle's salt until two clear phases were obtained. The mixture was separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O three times. The organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =20:1) to give **211** (394 mg, 1.01 mmol, quant) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.65 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 5.40 (1H, t, *J* = 6.1 Hz), 4.66 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 4.22-4.26 (1H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 3.48 (1H, s), 2.56-2.59 (1H, s), 1.71 (3H, s), 1.09 (3H, d, *J* = 6.8 Hz), 0.88 (18H, s), 0.06 (3H, s), 0.05 (6H, s), -0.02 (3H, s) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 203.85, 137.27, 70.74, 58.95, 51.69, 25.94, 25.91, 25.69, 18.50, 18.28, 18.09, 10.23, -4.81, -5.18, -5.25

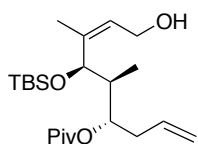
(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6,9-bis((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5,7-dimethylnona-1,7-dien-4-ol (**212b**)



To a solution of (–)-*B*-methoxydiisopinocampheylborane (194 mg, 0.61 mmol) in toluene (2.0 mL) was added allylmagnesium bromide solution (1.0 M in Et₂O, 0.60 mL, 0.60 mmol) at –78 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The mixture was re-cooled to –78 °C, the solution of aldehyde **211** (197 mg, 0.51 mmol) in toluene (5.0 mL)

was added via cannula. The resultant solution was stirred for 1 h at same temperature, then the reaction mixture was warmed to room temperature over 1 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, aq. 1 M NaOH (2.0 mL) and 30% H₂O₂ (1.0 mL) were added. The resultant biphasic mixture was vigorously stirred for 10 h at room temperature. Then the reaction mixture was extracted with EtOAc three times. Combined organic layer were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc =20/1) to give **212b** (167 mg, 0.39 mmol, 76%) as a colorless oil. ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.81-5.91 (1H, m), 5.09-5.14 (2H, m), 4.58 (1H, d, *J* = 5.5 Hz), 4.21-4.26 (1H,m), 4.09-4.14 (1H, m), 3.54 (1H, br), 2.93 (1H, br), 2.26-2.32 (1H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 1.79 (3H, s), 0.89 (21H, s), 0.08 (3H, s), 0.07 (6H, s), 0.01 (3H, s) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 139.40, 135.43, 126.75, 117.58, 72.71, 72.38, 59.26, 44.15, 39.09, 26.04, 25.91, 19.75, 18.43, 18.22, 12.30, –4.72, –5.06, –5.11

(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-hydroxy-5,7-dimethylnona-1,7-dien-4-yl pivalate (**216**)

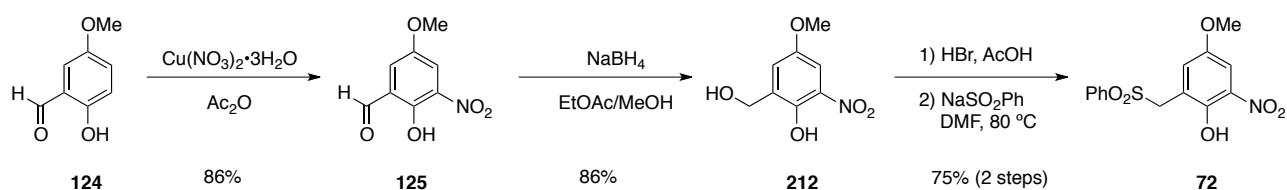


To a solution of **212b** (350 mg, 0.82 mmol), Et₃N (0.57 mL, 4.10 mmol) and DMAP (10.0 mg, 0.082 mmol) in CH₂Cl₂ (1.6 mL) was added PivCl (0.30 mL, 2.46 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h at that temperature before being

quenched with aq. sat. NaHCO₃. The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. A pale yellow oil was obtained and was used next step without further purification.

To a solution of the crude ester **215** in MeOH (6.8 mL) was added H₃PO₄ (1.4 mL) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 12 h at that temperature before being quenched with aq. sat. NaHCO₃. The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =8/1) to give **216** (247 mg, 0.62 mmol, 2 steps 76%) as a colorless oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.72-5.64 (1H, m), 5.49-5.46 (1H, m), 5.06-5.00 (2H, m), 4.72-4.69 (1H, m), 4.29-4.25 (1H, m), 4.18-4.11 (2H, m), 2.34-2.28 (1H, m), 2.15-2.11 (1H, m), 2.07-2.03 (1H, m), 1.81 (3H, s), 1.17 (9H, s), 0.99 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.88 (9H, s), 0.03 (3H, s), –0.01 (3H, s); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 178.16, 140.18, 134.20, 126.44, 117.25, 73.54, 72.32, 58.66, 40.97, 38.90, 33.86, 27.14, 25.72, 25.73, 18.12, 11.09, –4.67, –5.05

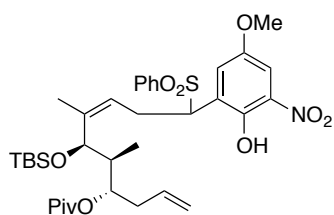
4-methoxy-2-nitro-6-((phenylsulfonyl)methyl)phenol (**72**)



72 was prepared according to the reported procedures¹².

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.29 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.47 (2H, br), 7.32 (2H, d, $J = 2.8$ Hz), 4.48 (2H, s), 3.82 (3H, s)

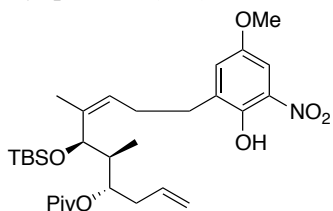
(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-(2-hydroxy-5-methoxy-3-nitrophenyl)-5,7-dimethyl-10-((phenylperoxy)thio)deca-1,7-dien-4-yl pivalate (**218**)



To a solution of **216** (714 mg, 1.79 mmol), I₂ (500 mg, 1.97 mmol) and imidazole (183 mg, 2.69 mmol) in toluene (9.0 mL) was added PPh₃ (517 mg, 1.97 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h at that temperature before being quenched with aq. sat. Na₂S₂O₃. The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a pad of silica gel and eluted with hexane/EtOAc =4/1. The eluent was concentrated under reduced pressure to give the crude iodide **202** as a colorless oil and was used next step without further purification.

To a solution of the right fragment **72** (810 mg, 2.51 mmol) in THF (23 mL) was added NaHMDS (1.9 M THF, 2.64 mL, 5.01 mmol) at -98 °C. The reaction mixture was stirred for 40 min, the solution of crude iodide **202** (0. mmol) in THF (36.0 mL) was added via cannula. Then the resultant solution was warmed to -78 °C and stirred for 1 h before being quenched with aq. sat. NH₄Cl. The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =6/1) to give **218** (738 mg, 1.05 mmol, 2 steps 59%) as an yellow amorphous powder. ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, mixture of diastereomer) δ 10.42 (1H, br), 7.69-7.38 (7H, m), 5.80-5.63 (1H, m), 5.17-5.06 (2H, m), 4.90-4.79 (2H, m), 4.69-4.62 (1H, m), 4.20 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.39-3.21 (1H, m), 2.81-2.66 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.14-2.11 (1H, m), 2.09-1.94 (1H, m), 1.68 (3H, s), 1.19 (9H, s), 0.96 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.87 (9H, s), 0.04 (3H, s), -0.03 (1.8H, s), -0.16 (1.2H, s)

(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-10-(2-hydroxy-5-methoxy-3-nitrophenyl)-5,7-dimethyldeca-1,7-dien-4-yl pivalate (**201**)

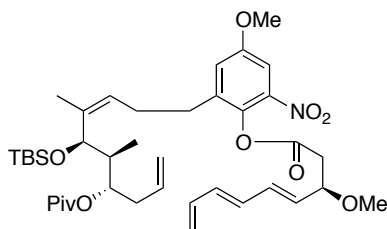


To a solution of **218** (120 mg, 0.17 mmol) in EtOH (17 mL) was added NaBH₄ (193 mg, 5.10 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 24 h at that temperature before being quenched with aq. sat. NH₄Cl.

The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine.

Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane to hexane/EtOAc = 8/1) to give **201** (92 mg, 0.16 mmol, 94%) as an orange oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (1H, s), 7.38 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 5.69-5.61 (1H, m), 5.26. (1H, t, *J* = 6.7 Hz), 5.27-5.24 (2H, m), 4.74-4.71 (1H, m), 4.23 (1H, d, *J* = 8.3 Hz), 3.81 (3H, s), 2.74 (2H, t, *J* = 7.9 Hz), 2.47-2.41 (1H, m), 2.33-2.26 (2H, m), 2.11 (1H, dd, *J* = 14.6, 4.3 Hz), 2.05-2.00 (1H, m), 1.79 (3H, s), 1.16 (9H, s), 0.98 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.87 (9H, s), 0.01 (3H, s), -0.05 (3H, s) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 177.78, 151.83, 148.83, 137.82, 134.45, 134.13, 133.02 127.44, 125.78, 117.07, 103.29, 73.21, 71.71, 55.83, 40.80, 38.83, 33.59, 30.53, 27.50, 27.25, 25.76, 18.39, 18.13, 10.86, -4.77, -5.01

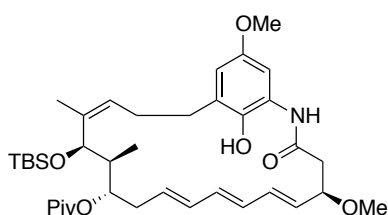
(*R*,4*E*,6*E*)-2-((5*R*,6*S*,7*S*,*Z*)-5-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4,6-dimethyl-7-(pivaloyloxy)deca-3,9-dien-1-yl)-4-methoxy-6-nitrophenyl 3-methoxynona-4,6,8-trienoate (**219**)



To a solution of **158** (42 mg, 0.23 mmol) and DMF (1.8 μL, 0.023 mmol) in toluene (2.3 mL) was added oxalyl chloride (20 μL, 0.23 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 40 min at that temperature. Meanwhile, in the separated flask, DMAP (6.6 mg, 0.054 mmol) and Et₃N (50 μL, 0.36 mmol) was added **201** (100 mg, 0.18 mmol) in toluene (1.8 mL). The **158** solution was

added via cannula to **201** solution at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 20 min at same temperature before being quenched with phosphatebuffer (pH = 7). The resulting mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduce pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (hexane:toluene:EtOAc = 15:2:1) to give **219** (124 mg, 017 mmol, 95%) as an yellow oil. ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 7.04 (1H, d, *J* = 2.9 H), 6.42-6.22 (4H, m), 5.68-5.62 (2H, m), 5.27 (1H, d, *J* = 15.8 Hz), 5.19 (1H, t, *J* = 6.4 Hz), 5.15 (1H, d, *J* = 9.7 Hz), 5.02-4.99 (2H, m), 4.72-4.71 (1H, m), 4.24-4.20 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.31 (3H, s), 2.92 (1H, dd, *J* = 15.5, 8.6 Hz), 2.81 (1H, dd, *J* = 15.5, 4.9 Hz), 2.63-2.59 (2H, m), 2.39-2.36 (1H, m), 2.30-2.27 (2H, m), 2.10 (1H, dd, *J* = 14.9, 4.6 Hz), 2.01-1.99 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.16 (9H, s), 0.97 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (9H, s), 0.01 (3H, s), -0.07 (3H, s)

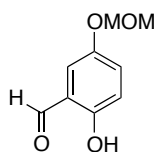
cytotrienin A macrolactam core **200**



To a solution of **219** (5.2 mg, 7.1 μmol), in CH_2Cl_2 (7.1 mL) was added catalyst **106** (1.3 mg, 1.4 μmol) at rt. The reaction mixture was warmed to 40 $^\circ\text{C}$ and stirred for 2 h at that temperature. The reaction mixture was passed through a pad of silica gel and eluted with hexane/EtOAc =4/1. The eluent was concentrated under reduced pressure to give the crude macrolactone **220** as a brown oil and was used next step without further purification.

To a solution of crude **220** in EtOH (0.7 mL) was added catalyst SnCl_2 (27 mg, 0.14 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 12 h at that temperature. The reaction mixture was passed through a pad of silica gel and eluted with EtOAc. The eluent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash gel column chromatography (hexane:EtOAc = 2:1) to give **200** (3.0 mg, 4.5 μmol , 2 steps 63%) as a pale yellow oil. ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.76 (1H, s), 6.54(1H, d, $J = 2.9$ Hz), 6.41 (2H, br), 5.98 (1H, t, $J = 11.1$ Hz), 5.62 (1H, dd, $J = 15.6, 7.38$ Hz), 5.30 (1H, br), 5.19-5.21 (1H, br), 4.69-4.71 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.38 (3H, s), 2.87 (1H, dd, $J = 13.5, 3.1$ Hz), 2.59-2.67 (3H, m), 2.42-2.47(1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.20-2.27 (3H, m), 2.04-2.12 (1H, m), 1.78 (3H, s), 1.19 (9H, s), 0.99 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.89 (9H, s), 0.08 (3H, s), 0.04 (3H, s) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 178.16, 169.22, 152.88, 140.91, 136.44, 134.27, 132.56, 131.40, 130.85, 129.73, 129.52, 128.56, 126.92, 126.87, 125.66, 113.46, 105.86, 79.28, 74.03, 72.70, 56.72, 55.68, 43.53, 40.80, 38.92, 32.81, 28.28, 27.95, 27.15, 25.78, 18.16, 11.72, -4.57, -4.79; LRMS (ESI) m/z 704 ($[\text{M}+\text{Cl}]^-$)

2-hydroxy-5-(methoxymethoxy)benzaldehyde (**223**)



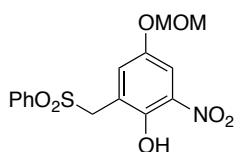
To a solution of **221** (33.0 g, 300 mmol) in THF (400 mL) was added NaH (4.0 g, 100 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was stirred for 1 h at that temperature, MOMCl (7.6 mL, 100 mmol) was added. The resultant solution was warmed to room temperature and stirred for 6 h before being quenched with aq. sat. NH_4Cl . The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was passed through a pad of silica gel and eluted with hexane/toluene =3/1. The eluent was concentrated under reduced pressure to give the crude **222** as a brown oil and was used next step without further purification.

To a solution of MgCl_2 (28.6 g, 300 mmol) and paraformaldehyde (18.0 g, 600 mmol) in THF (200 mL) was added Et_3N (42.0 mL, 300 mmol) and the solution was stirred at room temperature for 10 min. The crude **222** was added and the solution was heated at reflux for 12h. After cooling to room temperature the reaction was diluted with Et_2O and washed with aq. 1M HCl and H_2O . The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by recrystallization (hexane/EtOAc = 6/1) to give **223** (9.4 g, 52 mmol, 52%, 2 steps) as a

white crystal. ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.71 (1H, s), 9.85 (1H, s), 7.24-7.27 (2H, m), 6.92-6.94. (1H, m), 5.14 (2H, s), 3.49 (3H, s) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 196.19, 156.84, 150.22, 127.17, 120.19, 119.14, 118.61, 95.28, 55.97

The spectrum data were identical with those reported previously⁵⁸.

4-(methoxymethoxy)-2-nitro-6-((phenylsulfonyl)methyl)phenol (**227**)



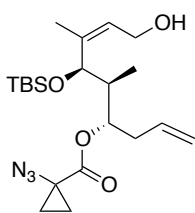
To a solution of **223** (3.33 g, 18.3 mmol) in AcOH (36 mL) and H_2O (4 mL) was added 60% HNO_3 (2.1 mL, 27.5 mmol) in AcOH (8 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 5 min at that temperature, poured into ice-cold H_2O and then yellow solid was formed. The precipitate was collected by filtration and washed with H_2O . The yellow solid was dissolved with EtOAc, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude **224** as a yellow solid and was used next step without further purification.

To a solution of crude **224** in EtOAc/MeOH = 10/1 (100 mL) was added NaBH_4 (1.04 g, 27.5 mmol) at 0 °C and stirred for 30 min. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NH_4Cl and extracted with EtOAc three times. Combined organic layer were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give the crude **225** as a yellow solid and was used next step without further purification.

To a solution of crude benzyl alcohol **225** in toluene (66 mL) was added Ac_2O (17.3 mL, 183 mmol) and solid NaHCO_3 (7.67 g, 91.3 mmol). The reaction mixture was stirred for 24 h at 50 °C. The reaction mixture was cooled to room temperature, quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with EtOAc three times. Combined organic layer were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to give crude **226** as a yellow solid and was used next step without further purification.

The crude **226** was dissolved in DMF (66 mL), and NaSO_2Ph (7.31 g, 36.5 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 24 h at 80 °C, The resulting mixture was cooled to 0 °C and acidified to pH 4 with aq. 3 M HCl . The mixture was added H_2O and then yellow solid was formed. The precipitated product was filtrated and washed with H_2O . The crude product was purified by recrystallization from hexane/EtOAc = 3/1 to afford **227** (5.70 g, 16.1 mmol, 88%, 4 steps) as yellow needles. ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.34 (1H, s), 7.74-7.77 (3H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.47-7.50 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.15 (1H, s), 4.50 (1H, s), 3.48 (1H, s) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 149.21, 148.82, 138.18, 134.03, 133.19, 130.39, 128.99, 128.53, 120.33, 111.68, 95.08, 56.29, 55.34 ; mp 134–135 °C

(4*S*,5*S*,6*R*,*Z*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-9-hydroxy-5,7-dimethylnona-1,7-dien-4-yl
1-azidocyclopropanecarboxylate (**229**)



To a solution of 1-azidocyclopropanecarboxylic acid **169** (381 mg, 3.00 mmol) and DMF (8 μ L, 0.10 mmol) in toluene (15 mL) was added oxalyl chloride (216 μ L, 2.50 mmol) at 0 $^{\circ}$ C.

The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature. Meanwhile, in the separated flask, Et₃N (697 μ L, 5.00 mmol) and DMAP (12 mg, 0.10 mmol) were added to a solution of alcohol **212b** (429 mg, 1.00 mmol) in toluene (5 mL). The carboxylic acid **169** solution was

transferred by cannula to the alcohol **212b** solution at 0 $^{\circ}$ C. The reaction mixture was stirred for 14 h at that temperature before being quenched with brine. The organic materials were extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give he crude **228** as a brown oil and was used next step without further purification.

To a solution of the crude ester **228** in THF/H₂O =1/1 (4 mL) was added AcOH (6 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred for 72 h at that temperature before being quenched with aq. sat. NaHCO₃. The reaction mixture was extracted with EtOAc three times and washed with brine. Combined organic layer were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flush column chromatography (hexane to hexane/EtOAc =8/1) to give **229** (380 mg, 0.90 mmol, 2 steps 90%) as a colorless oil. ; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.65-5.73 (1H, m), 5.47 (1H, dt, J = 7.1, 1.1 Hz), 5.05-5.09 (2H, m), 4.81-4.84 (1H, m), 4.23 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.12-4.17 (1H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.08-2.12 (1H, m), 1.81 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.63 (1H, s), 1.43 (2H, d, J = 3.1 Hz), 1.16-1.19 (2H, m), 1.02 (3H, d, J = 6.9), 0.88 (9H, s), 0.03 (3H, s), -0.01 (3H, s) ; ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 171.14, 140.26, 133.64, 126.41, 117.94, 75.89, 58.58, 42.81, 41.16, 34.37, 25.73, 18.11, 16.84, 16.75, 11.35, -0.01, -4.66, -5.09 ; mp 58–59 $^{\circ}$ C

参考文献

- (1) Prelog, V.; Oppolzer, W. *Helv. Chim. Acta.*, **1973**, *56*, 2279.
- (2) Hong, D. S.; Banerji, C.; Tavana, B.; George, G. C.; Aaron, J.; Kurzrock, R., *Cancer Treatment Reviews* **2013**, *39*, 375.
- (3) Sensi, P.; Margalith, P.; Timbal, M. T., *Farmacologia, Sci.*, **1959**, *14*, 146.
- (4) Wrona, I. E.; Agouridas, V.; Panek, J. C. R., *Chimie* **2011**, *11*, 1483.
- (5) Coronelli, C.; Pasqualucci, R. C.; Thiemann, J. E.; Tamori, G. *J. Antibiot.* **1967**, *20*, 329.
- (6) Funayama, S.; Okada, K.; Iwasaki, K.; Komiyama, K.; Umezawa, I., *J. Antibiot.* **1985**, *38*, 1677.
- (7) Hosokawa, N.; Naganawa, H.; Inuma, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T.; Kanbe, T.; Hori, M., *J. Antibiot.*, **1995**, *48*, 471.
- (8) Tashiro, E.; Hironiwa, N.; Kitagawa, M.; Futamura, Y.; Suzuki, S.; Nishio, M.; Imoto, M., *J. Antibiot.*, **2007**, *60*, 547.
- (9) Zhang, H. P.; Kakeya, H.; Osada, H., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1789.
- (10) (a) Smith, A. B.; Barbosa, J.; Wong, W.; Wood, J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10777. (b) Panek J. S.; Masse, C. E., *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8290. (c) Smith, A. B.; Wan, Z.; *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3753.
- (11) (a) Evano, G.; Schaus, J. V.; Panek, J. S., *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 525. (b) Rössle, M.; Valle, D. J. D.; Krische, M. J., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1482.
- (12) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Ishikawa, H.; Yamaguchi, J.; Tamura, T.; Imai, H.; Nishigaya, Y.; Takabe, K.; Kakeya, H.; Osada, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6657.
- (13) Evans, D.A.; Bartroli, J.; Shih, T. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127.
- (14) Brown, H.C.; Bhat, K.S.; Radad, R. S., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 319.
- (15) Masse, C. E.; Panek, J. S., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 1293.
- (16) Evans, D.A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3560.
- (17) Abiko, A.; Liu, J. F.; Masamune, S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2586.
- (18) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Okano, T.; Takahashi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5527.
- (19) Taillier, C.; Gille, B.; Bellosta, V.; Cossy, J., *J. Org. Chem.*, **2006**, *70*, 2108.
- (20) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Sumiya, T.; Shoji, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *116*, 1132.
- (21) Kim, I. S.; Han, S. B.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 2514.
- (22) Evans, D. A.; Allison, B. D.; Yang, M. G.; Masse, C. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10840.
- (23) Fürstner, A.; Grabowski, J.; Lehmann, C. W., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8275.
- (24) Kong, J. -R.; Krische, M. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 16040.
- (25) Wang, X.; Porco, J. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3067.
- (26) Larrosa, I.; Silva, M. I. D.; Gómez, P. M.; Hannen, P.; Ko, E.; Lenger, S. R.; Linke, S. R.; White, A. J. P.; Wilton, D.; Barrett, A. G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 14042.
- (27) Yamamoto, Y.; Fujikawa, R.; Uemoto, T.; Miyaura, N., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10695.
- (28) Larock, R. C.; Doty, M. J.; Han, X., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 8770.
- (29) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C., *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 412.

- (30) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6369.
- (31) Yanagisawa, A.; Habaue, S.; Yamamoto, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8955.
- (32) Zellmer, A.; Schlosser, M., *Synlett*, **2001**, *SI*, 1016.
- (33) Wilson, S. R.; Mao, D. T.; Jernberg, K. M.; Ezmirly, S. T., *Tetrahedron Lett.*, **1977**, *30*, 2559.
- (34) Nokami, J.; Namiyama, K.; Matsuda, S.; Imai, N.; Kataoka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1273.
- (35) Shing, T.; Zhu, X. Y.; Yeung, Y. Y., *Chem. Eur. J.*, **2003**, *9*, 5489.
- (36) Pippen, E.; Nonaka, M., *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1580.
- (37) Chen, Y.; Gambs, C.; Abe, Y.; Wentwurth, P.; Janda, K. D., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 8902.
- (38) Zhang, Y.; Arpin, C. C.; Cullen, A. A.; Mitton-Fry, M. J.; Sammakia, T., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 7641.
- (39) DuBois, G. E.; Crosby, G. A.; McGarraugh, G. V.; Ng, S. Y.-W.; Stephenson, R. A.; Wang, P. C.; Wingard, R. E., *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1319.
- (40) Becher, B., *Org. Synth.*, **1979**, *59*, 79.
- (41) Soullez, D.; Plé, G.; Duhamel, L., *J. Chem. Soc.*, **1997**, *11*, 1639.
- (42) (a) Vicart, N.; Caillabet, D. C.; Ramondenc, Y.; Plé, G.; Duhamel, L., *Synlett*, **1998**, 411. (b) Vicart, N.; Saboukoulou, G. S.; Ramondenc, Y.; Plé, G., *Syn. Commun.*, **2003**, *33*, 1509.
- (43) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 894.
- (44) Mattsson, S.; Dahlström, M.; Karlsson, S., *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 2497.
- (45) Gillis, E. O.P.; Burke, D., *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6716.
- (46) Grob, J. E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M. A.; Hamann, L. G., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 4930.
- (47) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K., *J. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 158.
- (48) Gao, D.; O'Doherty, G. A., *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3752.
- (49) Keck, G. E.; Welch, D. S.; Vivian, P. K., *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 3667.
- (50) Kachine, D. Ph. D. thesis, Hannover University, Hannover, Germany, **2003**.
- (51) Sajiki, H.; Mori, S.; Ohkubo, T.; Ikawa, T.; Kume, A.; Maegawa, T.; Monguchi, Y., *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 5109.
- (52) Kamal, A.; Reddy, L.; Devaiah, V.; Reddy, S. K., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4741.
- (53) Bellamy, F. D.; Ou, K., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 839.
- (54) Fugard, A. J.; Thompson, B. K.; Slawin, A. M. Z.; Taylor, J. E.; Smith, A. D., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5824.
- (55) Perkins, M. V.; Gregg, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 387.
- (56) Baker, R.; Castro, J. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1990**, *1*, 47.
- (57) Rodriguez, R.; Adlington, R. M.; Eade, S. J.; Walter, M. W.; Baldwin, J. E.; Moses, J. E. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4500.
- (58) Schmidt, B.; Riemer, M.; Schilde, Uwe., *Synlett*, **2014**, *25*, 2943.